

ÜBERTRAGUNGSWEGE
DER NON-A-NON-B-HEPATITIS

Isabell Treibel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0052

Aus dem Städtischen Krankenhaus München - Schwabing,
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
IV. Medizinische Abteilung.
Chefarzt: Prof.Dr.med.E. Holzer

ÜBERTRAGUNGSWEGE DER
NON-A-NON-B-HEPATITIS

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Isabell Treibel
München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.E. Holzer

Mitberichterstatter: Prof.Dr.H. Mehnert

Dekan: Prof.Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 5. 1986

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkungen	1
1. <u>Einführung</u>	2
1.1. Historische Übersicht	2
1.2. Definition und Diagnose	6
1.3. Allgemeines über die Epidemiologie	9
1.4. Spezielle Risikogruppen, mögliche Infektionswege	12
1.5. Klinische Aspekte, Krankheitsverlauf	28
1.6. Untersuchungen zur Identifizierung des Krankheitserregers	38
2. <u>Eigene Untersuchungen: Patienten und Methoden</u>	41
2.1. Auswahl der Patienten	
2.2. Untersuchung der Krankengeschichten	42
2.3. Fragebogen	42
3. <u>Eigene Ergebnisse</u>	45
3.1. Anzahl und Verteilung der gesamten Hepatitisfälle	45
3.2. Geschlechtsverteilung	46
3.3. Altersverteilung	47
3.4. Jahreszeitliche Verteilung	52
3.5. Mögliche Übertragungswege	54
3.6. Inkubationszeit	62
3.7. Chronizität	64
3.8. Todesfälle	65
3.9. Häufigkeit von früheren Hepatitiden	66
4. <u>Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen und Diskussion</u>	67
4.1. Anzahl und Verteilung der Hepatitisfälle	67
4.2. Geschlechtsverteilung	70
4.3. Altersverteilung	72
4.4. Jahreszeitliche Verteilung	74
4.5. Mögliche Übertragungswege	75
4.6. Inkubationszeit	82
4.7. Chronizität	82
4.8. Marker für frühere Hepatitiden	83
4.9. Schlußfolgerungen	83
5. <u>Zusammenfassung</u>	85
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	87

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

HA	Hepatitis A
HAV	Hepatitis A Virus
anti HAV Ig M	Antikörper der Ig M Klasse gegen HAV
anti HAV IG G	Antikörper der Ig G Klasse gegen HAV
HB	Hepatitis B
HBV	Hepatitis B Virus
HBs Ag	Hepatitis B Oberflächen Antigen
anti HBs	Antikörper gegen HBs Antigen
HBc Ag	Hepatitis B Kern Antigen
anti HBc	Antikörper gegen HBc Antigen
NANBH	non-A-non-B-Hepatitis
PTH	Post-Transfusionshepatitis
CH	Chronische Hepatitis
CAH	Chronisch aggressive Hepatitis
CPH	Chronisch persistierende Hepatitis

Vorbemerkungen

Seit Jahren ist bekannt, daß es außer Hepatitis A und B noch mindestens eine weitere Hepatitisform gibt. Da es zur Zeit noch nicht möglich ist, sie präzise einzuordnen, wird sie als non-A-non-B-Hepatitis bezeichnet.

Verschiedene Aspekte der Erkrankung sind im Moment Gegenstand intensiver weltweiter Forschung. Am wichtigsten ist es, den (oder die) Erreger zu identifizieren und serologische Methoden zur Diagnose der Erkrankung zu entwickeln. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß es in naher Zukunft Testsysteme für den routinemäßigen Einsatz in der Klinik geben wird. Solange es keinen Erregernachweis und keine serologischen Diagnostikmöglichkeiten gibt, sind Aussagen über die Epidemiologie nur durch die Sammlung klinischer Krankheitsfälle möglich (51, 144).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Beitrag zur Klärung der verschiedenen Übertragungswege der non-A-non-B-Hepatitis zu leisten. Zu diesem Problem existieren bereits Studien, die zum Teil jedoch nur geringe Fallzahlen behandeln. Da außerdem die Hepatitisepidemiologie von den geografischen Verhältnissen abhängig ist, werden Untersuchungen in verschiedenen Gegenden auch zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

In dieser Arbeit interessieren vor allem die hiesigen epidemiologischen Verhältnisse in einer süddeutschen Großstadt. Zusätzlich sollte ein Vergleich mit den Ergebnissen der anderen Autoren gezogen werden, die aus den verschiedensten Teilen der Welt stammen.

1. Einführung. Kurzer Abriß der wichtigsten Kenntnisse und Forschungsergebnisse über die non-A-non-B-Hepatitis

1.1. Historische Übersicht

Die frühesten Beschreibungen von hepatitis-ähnlichen Krankheitsbildern finden sich schon in der Antike. Im 8. Jahrhundert wurde von Papst Zacharias zum erstenmal die Vermutung geäußert, daß es sich bei einigen Formen der Gelbsucht um infektiöse Krankheiten handeln könnte (46, 109).

In den folgenden Jahrhunderten wurden verschiedene Gelbsuchtepidemien beschrieben. Diese waren wahrscheinlich auf höchst unterschiedliche Krankheiten zurückzuführen, wie Hepatitis, Gelbfieber, Hämorrhagisches Fieber und andere.

Im Jahr 1834 äußerte Stokes zum erstenmal den Verdacht, daß es sich bei der sogenannten "katarrhalischen Gelbsucht" um eine Infektion der Leber handeln könne (46).

1885 beschrieb Lürmann eine Epidemie, bei der 191 von 1289 Werftarbeitern eine Hepatitis entwickelten. Alle waren mit dem gleichen Impfstoff gegen Pocken geimpft worden. Damals war es bei Impfungen nicht üblich, für jeden Patienten eigene Nadeln und Spritzen zu verwenden (43, 46, 64). Es wurde später sogar angenommen, daß dieser Ausbruch möglicherweise durch das NANB-Virus verursacht wurde (51).

Cockayne (1912) und Mc Donald (1918) verwendeten zum erstenmal das Wort Virus in Zusammenhang mit der Krankheit. Damals wurde angenommen, daß die Infektion oral, aerogen oder durch Insektenstiche übertragen würde (46).

Im Laufe unseres Jahrhunderts wurden weitere Epidemien in Zusammenhang mit medizinischer Therapie beschrieben, so die sogenannte "Salvarsan-Gelbsucht" bei Patienten mit Syphilis (43, 46) oder Infektionen bei Kindern in Zusammenhang mit Impfungen gegen Masern oder Mumps (34). Möglicherweise wurde auch ein Teil der Hepatitisepidemien während des 2. Weltkriegs durch parenteral übertragene Viren verursacht, als viele Soldaten verschiedene Impfungen erhielten (43, 46).

Wegen der langen Inkubationszeiten von 40-180 Tagen wurde zuerst ein Zusammenhang zwischen den Impfungen und den Hepatitisaus-

brüchen bezweifelt. Doch in den Vierziger-Jahren setzte sich die Erkenntnis immer mehr durch, daß zumindest eine Form dieser Krankheit parenteral übertragen würde. Durch Injektion von infiziertem Duodenalsaft und Serum in menschliche Freiwillige konnte 1942 durch Voegt die infektiöse Natur der Erkrankung nachgewiesen werden (64). Weitere Versuche bestätigten diese Ergebnisse. Dabei wurden auch filtrierbare Teilchen als wahrscheinliche Ursachen der Erkrankung entdeckt und deren Größe und Stabilität bestimmt (43).

Krugmann und Ward konnten nachweisen, daß es zwei verschiedene Formen der Hepatitis gibt (112): Erstens die "Serumhepatitis", die auf parenteralem Weg übertragen und heute als Hepatitis B bezeichnet wird. Allerdings ist anzunehmen, daß viele Fälle dieser "Serumhepatitiden" NANB-Infektionen gewesen sind (51). Zweitens die "Infektiöse Hepatitis", die fäkal-oral übertragen und heute als Hepatitis A bezeichnet wird. Diese Unterteilung der Hepatitiden wurde bis Ende der Sechziger-Jahre beibehalten.

Einen entscheidenden Fortschritt in der Hepatitisforschung brachte die Entdeckung des Australia-Antigens - des Hepatitis B surface Antigens - durch Blumberg im Jahr 1965 (28). Im Jahr 1970 fand Dane den sogenannten Dane-Partikel, der später als das Hepatitis-B-Virus identifiziert wurde (44).

Weitere Untersuchungen des Hepatitis-B-Virus wurden durch Übertragungen auf Schimpansen durchgeführt, während es bisher nicht gelang, das Virus in Zellkulturen zu züchten.

Feinstone et al. konnten 1973 im Stuhl von Erkrankten das Hepatitis-A-Virus nachweisen (57). Es ließ sich auf Krallenaffen und Schimpansen übertragen und auch in Zellkulturen züchten.

Schon Mitte der Fünfziger-Jahre kam die Vermutung auf, daß es möglicherweise mehr als zwei Viren als Ursachen der Hepatitis geben könnte (56, 143). Gestützt wurde diese Annahme auf die Beobachtung, daß manche Personen mehr als zwei Hepatitis-Infektionen durchmachten. Da es damals jedoch keine serologischen Nachweismöglichkeiten zur Unterscheidung der verschiedenen Hepatitisformen gab, konnte diese Annahme nicht bewiesen werden.

Andererseits dachte man, daß die Mehrfachinfektionen durch verschiedene Subtypen des Hepatitis-B-Virus hervorgerufen würden (166), daß sich keine vollständige Immunität entwickeln oder daß

es sich um die Aktivierung einer chronischen Infektion handeln würde.

Erst nachdem hochempfindliche Testmethoden zur Hepatitisdiagnostik eingeführt wurden, war es möglich, zwischen den verschiedenen Formen zu unterscheiden (48, 58, 105, 214). Die wichtigsten davon sind die Bestimmung des Anti HAV, des HBs Ag, des Anti HBs und des Anti HBe.

Durch die genaue Untersuchung von Posttransfusionshepatitiden (PTH) erkannte man, daß ein großer Teil davon weder der Hepatitis A noch B zuzurechnen war. So wurde 1974 von Prince et al. und 1975 von Alter et al. zum erstenmal die non-A-non-B-Hepatitis (NANBH) beschrieben (7, 8, 165) und später von anderen Autoren bestätigt (58, 90, 105).

Für diese neu erkannte Form der Hepatitis wurde von Prince et al. der Name "Hepatitis C" vorgeschlagen (165). Schon bald jedoch mehrten sich Beobachtungen, die dafür sprachen, daß möglicherweise mehr als nur ein Virus für diese Form der Hepatitis verantwortlich wäre. Aus diesem Grunde wurde schließlich die Bezeichnung non-A-non-B-Hepatitis gewählt. Allein schon dieser Name drückt aus, daß noch viele Aspekte der Erkrankung unklar und rätselhaft sind.

1978 gelang Alter, Hollinger, Tabor et al. durch Übertragung von infektiösem Serum auf Schimpansen der Nachweis, daß es sich auch wirklich um eine infektiöse Krankheit handelt (9, 88, 198).

8. Jahrh.	Papst Zacharias	Beschreibung als infektiöse Erkrankung
1885	Lührmann	Serumhepatitisepidemie in Bremen
1942	Voegt	Nachweis der infektiösen Genese der Hepatitis
1965	Blumberg	Entdeckung des Australia Ag
1973	Feinstone	Nachweis des HAV im Stuhl von Erkrankten
1974/75	Prince, Alter	Beschreibung der NANBH als 3. Form der Hepatitis
1978	Alter, Hollinger, Tabor	Nachweis der infektiösen Genese durch Übertragung auf Schimpansen

Tab. 1.1.: Historische Übersicht

1.2. Definition und Diagnose. Abgrenzung von anderen Hepatitisformen und Lebererkrankungen

Bis heute gibt es keine Möglichkeit, die NANB-Hepatitis serologisch oder durch Virusnachweis zu diagnostizieren. Die Diagnose kann somit im Moment nur durch Ausschluß anderer Krankheiten gestellt werden. Dazu gehören vor allem die Hepatitis A und B, sowie einige andere Erkrankungen mit hepatitisähnlichen Symptomen (55, 126).

Um die Diagnose NANB Hepatitis stellen zu können, müssen ausgeschlossen werden (43):

1. Akute Hepatitis A (wichtigster Parameter: Anti HAV IgM)
2. Akute Hepatitis B (wichtigster Parameter: Anti HBc IgM. Die Bestimmung des HBs Ag ist nicht immer zuverlässig. 5 % der Erkrankten sind HBs Ag negativ)
3. Chronische Hepatitiden. Sie haben ihrerseits auch wieder die verschiedensten Ursachen.
4. Infektiöse Mononukleose (Paul-Bunell-Test, EBV-IgM Ak)
5. Zytomegalie (komplementbindende und neutralisierende Ak), Herpes-Hepatitis
6. Toxische Hepatitis, durch Drogen, Alkohol oder Medikamente (INH, Halothan, Methyldopa u.a.). Diese Differentialdiagnose kann mitunter sehr schwierig, manchmal sogar unmöglich sein (144).
7. Im Verdachtsfall sonstige Erkrankungen, die mit Ikterus einhergehen können, wie Lues (38), Leptospirosis Ictero-hämorrhagica (M.Weil), Malaria, Q-Fieber, Gelbfieber, Lassafieber, (78), Toxoplasmose, Cholezystitis, Cholangitis, ischämische Hepatitis durch Schock oder Herzversagen (91).
8. Stoffwechselerkrankungen wie M. Wilson oder Hämochromatose (52, 78).

Weitere, jedoch unspezifische und unsichere Hinweise auf das Vorliegen einer NANB-Hepatitis sind:

- Bluttransfusionen und andere parenterale Eingriffe in den letzten Monaten vor Krankheitsausbruch.
- Protrahierter, wellenförmiger oder chronisch-rezidivierender Krankheitsverlauf.

Verschiedentlich wurde auf das Vorliegen einer seronegativen

Hepatitis B hingewiesen (166, 211, 217). Mit den heutigen Möglichkeiten des Anti HBc Nachweises können diese Fälle jedoch vernachlässigt werden.

Zunehmende Bedeutung hat seit kurzem das sogenannte Delta-Virus erlangt. Es handelt sich dabei um ein defektes Virus, das zu seiner Vermehrung in der Zelle das HBV benötigt. Es erkranken also nur Patienten an der Delta-Hepatitis, die auch mit dem HBV infiziert sind. Es kommt dabei meist zu einem schweren Krankheitsverlauf oder auch zu einem erneuten Schub.

Nach Dienes (47) muß das Delta-Virus zu den NANB-Viren gerechnet werden. Andere Autoren sprechen lediglich von der Möglichkeit einer Identität oder Verwandtschaft (52, 169). Andererseits ist das Delta-Virus bisher nur im Serum von Patienten mit Hepatitis B entdeckt worden, nicht bei Patienten mit NANB Hepatitis.

Die Epidemiologie der Delta-Hepatitis scheint derjenigen von AIDS zu ähneln (168).

Dienes schlägt vor, den Begriff Hepatitis D Virus zu verwenden (47). Allerdings sind die meisten Aspekte dieser Infektion noch unklar und es gibt kaum zuverlässige Daten. Es bleibt abzuwarten, ob es irgendwelche Beziehungen zwischen NANB Hepatitis und dem Delta-Virus gibt.

In den letzten Jahren wurden bei verschiedenen Säugetieren Viren gefunden, die dem HBV ähnlich sind. Für diese Gruppe wurde der Name Hepatitis DNA-Viren (Hepadna-Viren) vorgeschlagen (114).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen zur NANB Hepatitis bleiben jedoch Hepatitis A und B. Einen Überblick der wichtigsten Unterscheidungsmerkmale der drei Hepatitisformen gibt Tabelle 1.2. Hierbei werden jedoch nur die Hepatitisverläufe in den gemäßigten Zonen berücksichtigt.

	Hepatitis A	Hepatitis B	NANBH
Erreger	Picornavirus 27 nm, RNS- Enterovirus	42 nm, DNS	Evtl mehrere Erreger
Empfängli- ches Tier	Krallenaaffe, Schimpanse	Schimpanse	Schimpanse
Infektions- quelle	Stuhl	Blut, Sekrete	Blut, Sekrete (?)
Infektions- modus	Oral	Parenteral, sexuell, In- sekten (?)	Parenteral, oral (?)
Altersver- teilung	Überwiegend 1. und 2. Jahrzehnt	Jedes Alter	Jedes Alter
Bevorzugte Jahreszeit	Herbst, Winter	Keine	Keine
Inkuba- tionszeit	14-40 Tage	40-240 Tage	3-180 Tage
Ikterus	ca. 20 %	80-90 %	ca. 30 %
Diagnose	Anti HAV IgM, HAV im Stuhl	Hbs Ag, Anti HBc IgM	Ausschluß- diagnose
Anteil an fulminanten Hepatitisiden	4 %	56 %	33 %
Mortalität	ca. 0,1 %	0,5-1 %	?
Chronizität	Keine	5-10 %	ca. 30 %
Träger	Keine	0,5-1 % der Bevölkerung	2-5 % der Bevölkerung
Durch- seuchung	Altersabhängig ca. 75 % der 50Jährigen	ca. 10-15 % wenig alters- abhängig	?
Prophylaxe	Gamma-Globulin	Impfung, Hyperimmun- globulin	Gamma-Globulin ??

Tab.1.2.: Charakteristika der verschiedenen Formen der Virushepa-
titis (64, 71, 126)

1.3. Allgemeines über die Epidemiologie

(Weitere Ausführungen zu diesem Abschnitt finden sich auch in Kapitel 4: Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien und Diskussion.)

Die Kenntnisse über die Epidemiologie der NANB Hepatitis sind bis heute lückenhaft. Dafür gibt es mehrere Gründe: Bis jetzt konnte ein Erreger noch nicht gefunden werden. Außerdem existieren keine spezifischen Nachweisverfahren für die Erkrankung (144).

Die NANB Hepatitis ist weltweit verbreitet; ihr Anteil an der Gesamtzahl aller Virushepatitiden beträgt etwa 20-30 % (43, 152, 161).

Da die Erkrankung häufig anikterisch und asymptomatisch verläuft, wird ein Großteil der Fälle überhaupt nicht erkannt, so daß genaue Zahlen über die absolute Häufigkeit kaum zu erhalten sind. Nach Maier werden pro Jahr in der BRD etwa 20 000 Fälle von akuten Virushepatitiden gemeldet (126), das entspricht etwa 55 Fällen auf 100 000 Einwohner (119). Laut offizieller Gesundheitsstatistik wurden 1982 in der BRD 3011 Neuerkrankungen an NANB Hepatitis gemeldet (zit. bei 112). In den USA werden pro Jahr 60 000 Fälle von akuten Virushepatitiden gemeldet, davon 28 000 Hepatitis A, 18 000 Hepatitis B und 12 000 NANB Hepatitis (66). Mit Sicherheit entsprechen all diese Zahlen aber nicht den tatsächlichen Verhältnissen. Viele Fälle werden garnicht erkannt, nicht gemeldet oder auch nicht richtig diagnostiziert. Ein großer Teil der Erkrankungen verläuft anikterisch. Aach schätzt, daß auf einen ikterischen Fall zwei bis vier anikterische (meist unerkannte) kommen (1).

Da die ersten Erkenntnisse über die NANB Hepatitis durch Untersuchung von Posttransfusionshepatitiden (PTH) gewonnen wurden (7, 8, 58, 165), nahm man ursprünglich an, daß sie hauptsächlich nach Blutübertragungen vorkommt. Inzwischen konnte jedoch durch eine Reihe von epidemiologischen Studien gezeigt werden, daß ein großer Teil der NANB Hepatitis auch sporadisch auftritt.

Während der Nachweis der parenteralen Übertragbarkeit durch Experimente an Schimpansen schon 1978 erbracht werden konnte (9, 88, 199), ist es bis heute nicht sicher erwiesen, ob es noch weitere Übertragungswege gibt. Eine Reihe von Beobachtungen spre-

chen allerdings dafür. Nach Purcell et al. wird heute unterschieden zwischen der sogenannten "klassischen" NANB Hepatitis und der "epidemischen" NANB Hepatitis. Erstere würde parenteral durch Blut und Blutprodukte übertragen und zeige epidemiologisch Ähnlichkeit mit der Hepatitis B (26, 43, 86, 141). Die andere Form würde vor allem durch verseuchtes Trinkwasser weiterverbreitet. Berichte über Epidemien durch Trinkwasser gibt es aus Indien (101, 134, 167, 219), Algerien (25, 153) und Burma (zit. bei 151). 1955 erkrankten bei einer Epidemie in Delhi 35 000 Menschen. Bis vor kurzem wurde angenommen, daß es sich dabei um die Hepatitis A handelte, doch wurde anhand serologischer Untersuchungen nachgewiesen, daß weder das HAV noch das HBV dabei eine Rolle spielten. Die Fälle in Indien zeichneten sich aus durch einen schwereren Krankheitsverlauf, höhere Mortalität (vor allem bei schwangeren Frauen), kürzerer Inkubationszeit (15-40 Tage) und geringe Tendenz zur Chronizität (51). Es wird diskutiert, daß es sich dabei um einen anderen Krankheitserreger als bei den PTHs handelt.

Aus Costa Rica (214, 215) und Japan (104) stammen Berichte über Infektionen durch familiäre Kontakte. Auch hierbei scheinen nichtparenterale Wege eine Rolle zu spielen.

Für diese möglicherweise verschiedenen Formen der NANB Hepatitis wurden verschiedene Einteilungsmöglichkeiten vorgeschlagen. Sie sind zwar mehr oder minder hypothetisch, aber als Arbeitsgrundlage ganz brauchbar.

Man könnte zum Beispiel unterteilen (nach Thomas, 206):

1. NANB Hepatitis mit parenteraler Übertragung

- durch Blut/Plasma (Inkubationszeit 6-10 Wochen, 20 % chronisch)
- durch Gerinnungsfaktoren (Inkubationszeit 1-4 Wochen, 50-80% chronisch)

2. NANB Hepatitis mit nicht-parenteraler Übertragung

- sporadische Fälle (Europa, Nordamerika)
- epidemieartige Fälle (Indien, Algerien)

Ob die Erreger dieser sogenannten sporadischen und epidemischen Fälle identisch sind, ist unklar. Klinische Beobachtungen sprechen eher dagegen (144). Eventuell ist aber die NANB Reisehepatitis den epidemischen Formen zuzurechnen (144).

Obwohl es auch bei den parenteralen Übertragungswegen noch zahlreiche Unklarheiten und offene Fragen gibt, existieren darüber doch schon eine Reihe von gesicherten Ergebnissen.

Bei bestimmten Personen ist das Risiko auf parenteralem Weg eine NANB Hepatitis zu erwerben, deutlich erhöht. Auf diese Risikopatienten soll im Kapitel 1.4. näher eingegangen werden.

1.4. Spezielle Risikogruppen, mögliche Infektionswege

1.4.1. Patienten mit Bluttransfusionen

Die NANB Hepatitis wurde zum ersten Mal in Zusammenhang mit Bluttransfusionen beschrieben (7, 8). NANB Hepatitis in Zusammenhang mit Transfusionen ist auch einer der am genauesten untersuchten Aspekte der Krankheit. Ihr Anteil an allen Formen der PTH liegt bei bis zu 94 %. Es gibt eine Vielzahl von prospektiven Studien, bei denen über einen Zeitraum von mehreren Monaten transfundierte Patienten regelmäßig untersucht wurden. Eine regelmäßige Transaminasenkontrolle ist zur Zeit die einzige Möglichkeit, um einigermaßen zuverlässige Zahlen über die Häufigkeit der Hepatitis nach Transfusionen zu erhalten.

Einen Überblick über die Ergebnisse von 14 verschiedenen Untersuchungen gibt Tabelle 1.3.

Diese Studien sind natürlich nicht exakt miteinander zu vergleichen, da oft sehr unterschiedlich große Patientenzahlen untersucht, verschiedene Untersuchungsmethoden verwendet oder die Kriterien für eine Erkrankung anders definiert wurden.

So erklären sich zum Teil die großen Schwankungsbreiten, vor allem was die Hepatitishäufigkeit an sich betrifft (zwischen 2 und 35 %). Andererseits ist bekannt, daß die Hepatitishäufigkeit große regionale Unterschiede aufweist. So kommen Hepatitiden in Nordeuropa oder Australien allgemein seltener vor (39, 131). Durch kleinere Trägerzahlen kommt es dementsprechend auch seltener zu einer PTH. Für die USA wird angenommen, daß die Trägerrate 3-7 % aller Blutspender beträgt (51).

Der Anteil der NANB Hepatitis an der Gesamtzahl aller PTH beträgt 70-94 %, allein in 10 von 14 Studien mehr als 80 %. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Übersichtsarbeit von Aach (1). Die restlichen 10-20 % der Fälle sind hauptsächlich auf Hepatitis B zurückzuführen, während die Hepatitis A als PTH keine Rolle spielt (49). Einige wenige Fälle werden durch Zytomegalie- und Epstein Barr Virus verursacht.

Autor	Land	Jahr der Veröff.	Pat.Zahl n	Hepati- tishäuf. %	Anteil NANBH %
Alter et al. (7, 8)	USA	1975	108	11	89
Alter et al. (10)	USA	1981	283	13	97
Barcena et al. (22)	Spanien	1983	89	18	81
Berman et al. (27)	USA	1979	388	8	87
Cossart et al. (39)	Austral.	1982	842	2	78
Katchaki et al. (99)	Niederl.	1981	380	4	87
Knodell et al. (105)	USA	1975	279	17	94
Lagerstedt et al. (116)	Finnland	1982	65	11	43
Lehman (119)	BRD	1981	365	35	55-91 (1)
Seeff et al. (180)	USA	1977	2204	11	78
Tateda et al. (205)	Japan	1979	1082	12	93
Tremolada et al. (209)	Italien	1983	297	21	84
Tsiquaye (212)	Großbrit.	1982	768	6	70
TTVSG (182) (2)	USA	1979	1513	11	90

(1) Zunahme in den Jahren 1971-1979

(2) Transfusion Transmitted Viruses Study Group

Tab.1.3.: Häufigkeit von PTH, mit relativem Anteil der NANB Hepatitis

Seit Anfang der Siebziger Jahre werden alle Blutspender routinemäßig auf HBs Ag untersucht; dadurch konnte die Häufigkeit der Hepatitis B an der Gesamtzahl der PTH deutlich gesenkt werden, nach Aach et al. um 83 % (1). Die Gesamtzahl der PTH Fälle nahm dadurch jedoch kaum ab. In den USA erhalten etwa 3 Millionen Patienten pro Jahr Bluttransfusionen. Man muß damit rechnen, daß etwa 200 000 bis 300 000 von ihnen eine PTH (v.a. NANBH) entwickeln (2). Nach Kryger und Dienstag entwickeln bis zu 10 % aller transfundierten Patienten in den USA eine NANB Hepatitis, das entspricht etwa 36 Fällen auf 1000 Einheiten Blut (51). Diese Zahl ist sehr viel höher als zum Beispiel in Schweden, wo nur ein Fall auf 10 000 Einheiten kommt (114).

Während vor dem Screening auf HBs Ag etwa 30-55 % der Fälle auf NANB Hepatitis zurückzuführen waren, sind es heute 80-90 % (1). Es ist also anzunehmen, daß nicht die absolute Zahl an NANB Hepatitis Erkrankungen zugenommen hat, wie es zum Beispiel Fiedler meint (63), sondern nur ihr relativer Anteil an allen Hepatitiden. Aus der Häufigkeit der PT-NANB Hepatitis schätzt man, daß etwa 2-5 % aller Blutspender Träger für NANB Hepatitis-Erreger sind (126).

Natürlich ist das Risiko einer manifesten Erkrankung auch abhängig von der Immunitätslage der Patienten. Ohori et al. untersuchten Patienten mit Operationen am offenen Herzen. Es wurde gefunden, daß es bei den älteren Patienten deutlich häufiger zu einer Erkrankung kam (156):

- 115 Patienten waren über 20 Jahre, davon erkrankten 43 %
- 89 " " unter " " , " " 22 %.

Die Höhe des Hepatitisrisikos durch Transfusionen ist noch abhängig von einer Reihe von Faktoren, die teilweise gesichert, teilweise aber auch umstritten sind. Dazu gehören:

- Anzahl der übertragenen Blutkonserven
- Art des übertragenen Blutprodukts
- Höhe der Transaminasen im Spenderblut
- Kommerzielle oder freiwillige Spender

Auf diese Faktoren soll noch etwas näher eingegangen werden.

Anzahl der übertragenen Blutkonserven

In mehreren Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß die Hepatitis-häufigkeit deutlich von der Zahl der transfundierten Einheiten abhängt (23, 106, 192). Besonders gefährdet sind Patienten mit herzchirurgischen Operationen, da sie meist große Mengen an Blut erhalten (43)

Die folgende Aufstellung bringt einige Untersuchungsergebnisse zur Hepatitishäufigkeit pro Konserve:

Autor	Land	Fälle auf 1000 Konserven
Alter et al.(7)	USA	6,4
Alter et al.(10)	USA	20,7, wenn GPT über 53 IU 7,8, wenn GPT unter 53 IU
Cossart et al. (39)	Austral.	4
Mörl et al. (139)	BRD	50
Schricker et al. (192)	BRD	16
Tremolada et al. (209)	Italien	23

Tab.1.4.: Hepatitishäufigkeit pro übertragene Blutkonserve

Die Angabe von Mörl et al. (139), daß das Risiko, eine Hepatitis zu erwerben, pro Konserve bei 5 % läge, erscheint im Vergleich zu den Werten der anderen Autoren als sehr hoch. Die Angabe stammt jedoch aus dem Jahr 1978 - so daß die heute verbesserten Screeningmethoden dabei noch nicht berücksichtigt sind.

Ery-Konzentrate

Von der Verwendung gewaschener und/oder gefrorener Erythrozyten erhoffte man sich eine deutliche Senkung des Hepatitisrisikos. Diese Hoffnungen haben sich jedoch nicht erfüllt, so daß Erythrozytenkonzentrate nicht als hepatitissicher angesehen werden können (182).

Plasmaderivate

Es stehen eine Reihe von Plasmaderivaten für verschiedene Anwendungsbereiche zur Verfügung. Die folgende Tabelle bringt eine Übersicht über die Infektiosität der einzelnen Produkte:

Plasmaderivat	Infektiosität
Antihämophiler Faktor	+++
Faktor IX Komplex	++++
Fibrinogen	+++
Thrombin	++
Gamma-Globulin	-
Albumin	-

Tab.1.5.: Infektiosität verschiedener Plasmaderivate, nach Gerety und Eyster (75)

Bei einer Untersuchung von Tremolada et al. betrug das Hepatitisrisiko bei Patienten, die Gerinnungsfaktoren erhielten 56,8 %, gegenüber 13,8 % bei Patienten, die Vollblut bekommen hatten (209). Besonders hoch war hier das Risiko bei der Gabe von Prothrombinkomplex, während es bei Fibrinogen eher niedrig war. Eine Reihe von NANB Hepatitis Fällen sind auch bei Plasmaspendern bekannt geworden (51, 144).

Gerinnungsfaktoren

Gerinnungsfaktoren hatten bis vor kurzem das höchste Hepatitisrisiko, da sie aus gepooltem Plasma von bis zu 5000 Spendern hergestellt werden (97, 133). Dementsprechend hoch ist auch die Hepatitisrate bei Hämophilen. Laut einer persönlichen Mitteilung der Behringwerke werden jetzt hepatitissichere Gerinnungsfaktoren hergestellt. Dabei wird das sogenannte HS-Verfahren angewandt, bei dem die Faktoren 10 Stunden bei 60 Grad in Lösung erhitzt und dadurch die Viren abgetötet werden.

Gamma-Globulin, Albumin

Diese Produkte gelten als hepatitissicher. Trotzdem wurde auch hier über Infektionen berichtet.

John et al. untersuchten eine Hepatitis B Epidemie in Indien. 325 Personen erhielten Gamma-Globulin, das wahrscheinlich nicht aus-

reichend behandelt worden war. 123 (38 %), erkrankten an Hepatitis B (96).

In der DDR wurde eine Infektion durch Anti-D-Globulin bekannt, bei der 84 von 106 Frauen erkrankten. Der Spender war ein unbekannter Träger für NANB Hepatitis gewesen (35, 173).

Im Rahmen eines Programms zur Stimulierung von Anti-D-Globulin erkrankten 7 von 9 Teilnehmern. Sie hatten alle Erythrozyten eines einzigen Spenders erhalten (82).

Zwölf Patienten mit Aggammaglobulinämie entwickelten nach i.v.-Gabe von Gamma-Globulin eine NANB Hepatitis. Andere Patienten hatten aus dem gleichen Plasmapool Gamma-globulin i.m. erhalten und waren nicht erkrankt. Die Autoren Lane und Lever nehmen deshalb an, daß bei verschiedenen Herstellungsprozessen die Infektiosität des Serums vermindert werden kann (117, 120).

Erhöhte Transaminasen im Spenderblut

Bei einer großangelegten Untersuchung der Transfusion-Transmitted-Viruses Study Group in den USA wurden von 1974-79 1513 transfundierte Patienten untersucht (1,2). Dabei wurde eine Korrelation von erhöhter GPT im Spenderblut und Hepatitishäufigkeit beim Empfänger gefunden. Als Folge davon entstand eine lebhafte Diskussion darüber, ob in Zukunft ein routinemäßiges Screening der Transaminasen bei allen Blutspendern durchgeführt werden sollte (2, 10, 85, 87, 92, 147).

Laut Seidl wird dieses Screening in der BRD bereits seit Jahren durchgeführt und Blut mit erhöhtem GPT-Gehalt wird nicht transfundiert (182). Durch dieses Screening wurde die Hepatitishäufigkeit jedoch kaum vermindert. Wahrscheinlich ist dies darauf zurückzuführen, daß bei vielen Virusträgern die Transaminasen normal sind. Nach einer Untersuchung von Tabor et al. hatten 80 % der Spender, die eine NANB Hepatitis übertrugen, normale Transaminasen (202).

Kommerzielle oder freiwillige Spender

In den USA stammt ein Teil des verwendeten Blutes von kommerziellen Spendern. In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß das Hepatitisrisiko deutlich erhöht ist, wenn Blut aus dieser Spendergruppe verwendet wird. Diese Spender stammen

häufiger aus sozialen Schichten mit einer höheren Hepatitis-durchseuchung, so daß hier deutlich mehr Träger sowohl für Hepatitis B als auch für NANB Hepatitis zu finden sind. Nach Aach ist das Erkrankungsrisiko für eine ikterische Hepatitis etwa sechsmal höher, wenn Blut von kommerziellen Spendern verwendet wird (1). Da in der BRD das kommerzielle Spenderwesen kaum verbreitet ist, hat dieses Problem bei uns keine große Bedeutung.

1.4.2. Dialysepatienten

Hepatitis ist eine der gefürchtetsten Komplikationen bei Dialysebehandlung. In Hämodialyseeinheiten ist das Hepatitisrisiko sowohl bei den Patienten als auch beim Personal deutlich erhöht. Während die Erkrankung beim Personal häufig schwer verläuft, sieht man bei den Patienten meist leichtere Formen. Aufgrund der schlechten Abwehrlage werden die Patienten jedoch oft zu chronisch Hepatitiskranken (6, 50).

Genau untersucht wurde bis jetzt vor allem die Durchseuchung mit Hepatitis B, doch dürften die Verhältnisse bei der NANB Hepatitis ähnlich sein. Ein hoher Prozentsatz der Patienten mit Hepatitis B ist nicht in der Lage, das Virus zu eliminieren und bleibt HBs Ag positiv (nach Maier bis zu 17 %) (126). Diese Patienten stellen somit eine ständige Infektionsquelle dar.

Dienstag et al. verfolgten 2027 Dialysepatienten und 1629 Personen, die in Dialyseeinheiten arbeiteten. Die jährliche Inzidenz für NANB Hepatitis war 5,8 % für Patienten und 0,8 % für Personal (49). Bei Patienten war das Erkrankungsrisiko signifikant erhöht, wenn sie zusätzlich Bluttransfusionen erhalten hatten, beim Personal, wenn es zu einer Nadelstichverletzung kam (51). Eine Ansteckung von Familienangehörigen konnte nicht beobachtet werden. Dies spricht gegen eine nicht-parenterale Weiterübertragung.

In einer HBV freien Dialyseeinheit hatten 15 % der Patienten ständig erhöhte Transaminasen, was ebenfalls ein Hinweis für eine NANB Infektion sein kann. Allerdings kann eine Leberentzündung unter anderem auch durch Granulombildung durch das Silikon in den Dialyseapparaten hervorgerufen werden. Dies wird aber nicht als

wahrscheinliche Ursache für die erhöhten Transaminasen angesehen (51).

In einer anderen Hämodialyseereinheit wurden 69 Patienten über 15,4 Monate beobachtet. Die Häufigkeit einer

- NANB Hepatitis betrug 5,6 Fälle/100 Patienten/Jahr

- Hepatitis B " 1,1 " " " "

Alle Fälle von NANB Hepatitis waren asymptomatisch (21).

Bei Müller werden die Ergebnisse einer anderen prospektiven Untersuchung zitiert. Dort betrug die jährliche Inzidenz an NANB Hepatitis ebenfalls 5 % (zit.bei 144).

Weitere Berichte über das Auftreten von NANB Hepatitis in Dialyseereinheiten stammen von Coursaget et al.(40), Lehmann et al.(118), Mery et al. (137) und Woodman et al.(220).

Auch nach Nierentransplantationen ist die Hepatitishäufigkeit hoch. Ware et al. untersuchten 162 Patienten nach Transplantationen. 62 von ihnen erkrankten an Hepatitis, wobei nur wenige HBs Ag positiv waren. Allerdings führt der Autor einen Teil der Fälle auf toxische Hepatitis durch Azathioprin zurück (216).

Nach Dienstag et al. entwickelten 25 % der Patienten mit Nierentransplantation eine NANB Hepatitis. Die Patienten hatten gewaschene und gefrorene Erythrozyten erhalten (50).

In einer anderen Untersuchung wurden 405 Patienten nach Nierentransplantation verfolgt. 10,4 % entwickelten eine akute Hepatitis, davon 62 % (das entspricht 6,5 % aller Patienten) eine NANB Hepatitis. Bei den Patienten mit Hepatitis wurden signifikant häufiger zusätzlich andere Infektionen, dagegen seltener Transplantatabstoßungen beobachtet. Es ist die Frage, ob diese Immunsuppression von vornherein bestand oder durch die Hepatitis ausgelöst wurde (zit.b.51)

1.4.3. Patienten mit Hämophilie

Wie schon weiter oben erwähnt, werden die Gerinnungsfaktoren aus gepooltem Plasma von oft mehreren tausend Spendern gewonnen. Die Wahrscheinlichkeit, daß sich darunter ein Hepatitis-Virus-Träger befindet, ist groß. Da viele Hämophile außerdem öfters eine Substitutionstherapie benötigen, tritt die Hepatitis bei Ihnen dementsprechend häufig auf (61).

Nach Eggeling et al. hatten von 113 Hämophilen 43 (39 %) eine Hepatitisanamnese nach Beginn der Substitutionstherapie. 25 % gegenüber 0,42 % in der Normalbevölkerung waren Anti HBs Ag positiv (53). Stampfli fand sogar bei 80 % der Hämophilen serologische Marker eines Kontaktes mit Hepatitis B (195).

Kim et al. untersuchten 103 Hämophile: 79 % hatten erhöhte Transaminasen, 12 % waren HBs Ag positiv, 77 % waren Anti HBs positiv (102).

Nach einer australischen Untersuchung bei 243 Hämophilen betrug die jährliche Infektionsrate an NANB Hepatitis 6 % (zit. bei 51). Der klinische Verlauf der Erkrankung bei Hämophilen unterscheidet sich oft deutlich vom Verlauf bei Patienten mit Bluttransfusionen. Bei den meisten Hämophiliepatienten ist auch die Inkubationszeit deutlich kürzer, im allgemeinen zwischen 2 und 4 Wochen, während sie bei Patienten mit Bluttransfusionen durchschnittlich 8 Wochen beträgt (51, 120, 144). Aus diesen Gründen wird diskutiert, ob es sich möglicherweise um zwei verschiedene Erreger handelt (51).

Aufgrund des bei Hämophilen meist asymptomatischen Verlaufs und des Fehlens serologischer Marker, ist es schwierig, eine NANB Hepatitis zu diagnostizieren. Durchschnittlich 20-60 % aller Hämophilen haben ständig erhöhte Transaminasen, wobei der Grund oft unklar ist (51).

Tsiquaye verfolgte 76 Hämophile; von ihnen hatten 92 % erhöhte Transaminasen (212). Weitere Berichte über NANB Hepatitis nach Substitution von Gerinnungsfaktoren stammen von Bamber et al. (19), Craske et al. (41) und Hruby et al. (93).

Myers et al. beschreiben einen Fall von fünf Hepatitis Episoden innerhalb von drei Jahren beim gleichen Patienten, und führen dies auf allergische Reaktionen gegen Faktor VIII zurück.

Möglicherweise spielen ähnliche Reaktionen auch in anderen Fällen eine Rolle (145).

Während Patienten mit Hämophilie meist Faktor VIII Konzentrate erhalten, können chronisch Leberkranke mit Mangel an Gerinnungsfaktoren Faktor IX benötigen. Auch durch diese Konzentrate wurde die NANB Hepatitis übertragen (51).

Eine weitere Risikogruppe für NANB Hepatitis sind Patienten mit Thalassämie. Papaevangelou beschreibt Hepatitisserkrankungen bei vielfachtransfunden Kindern mit Thalassämie. 78 % davon hatten eine NANB Hepatitis (158).

1.4.4. Drogenabhängige

Bei Drogenabhängigen ist die Hepatitishäufigkeit insgesamt deutlich erhöht, und zwar für alle drei Formen der Erkrankung. Bei der Hepatitis A ist dies wohl auf schlechtere hygienische Verhältnisse zurückzuführen, bei der Hepatitis B und der NANB Hepatitis auf parenterale Übertragung durch gemeinsam benutzte infizierte Nadeln.

Nach einer Untersuchung von Bortolotti et al. waren von 706 Patienten mit Hepatitis 21,4 % drogensüchtig (151 Patienten). Davon hatten 101 (66,8 %) Hepatitis B, 13 (8,6 %) Hepatitis A und 35 (23 %) NANB Hepatitis. Bei Nicht-Drogenabhängigen wurden nur 5,3 % NANB Hepatitis-Fälle gefunden (30).

Nach einer anderen Untersuchung hatten von 725 Drogenabhängigen 14 (2%) erhöhte Transaminasen ohne Marker für Hepatitis B, 70 (10 %) erhöhte Transaminasen mit Markern für Hepatitis B. Bei den meisten von ihnen war die Hepatitis B bereits abgelaufen und es bestand Immunität. Folglich ist anzunehmen, daß ein Teil dieser Drogenabhängigen eine floride NANB Hepatitis hatte (51).

Mehrere Erkrankungen an verschiedenen Hepatitisformen beim gleichen Patienten wurden beobachtet. Norkrans berichtet über 71 Episoden bei 33 Drogenabhängigen, davon 23 (32 %) Hepatitis A, 30 (42%) Hepatitis B und 25 (18 %) NANB Hepatitis (151).

Dienstag et al. kommt NANB Hepatitis bei Homosexuellen vor, jedoch nicht so häufig wie Hepatitis A und B (50).

Während der Erprobung des Hepatitis B Impfstoffs wurden 1083 Homosexuelle auch auf NANB Hepatitis untersucht. Die Erkrankungshäufigkeit betrug bei ihnen 2,9 % pro Jahr. Dies ist deutlich niedriger als bei Hepatitis A mit 5,2 % und Hepatitis B mit 35 % (51). Diese Zahlen sprechen eher gegen einen sexuellen Übertragungsweg der NANB Hepatitis.

Über je einen Fall von gleichzeitiger Erkrankung an Lues und NANB Hepatitis berichten Cormann und Wolfert (38, 218). Ob die NANB Hepatitis gleichzeitig mit der Lues übertragen wurde, ist allerdings nicht nachzuprüfen.

Bühning et al. fanden bei 100 Patienten mit Hepatitis 17 mit wahrscheinlichem venerischem Infektionsmodus (10 Homosexuelle, 7 Prostituierte). Alle wiesen Marker einer Hepatitis B Infektion auf, so daß sich also kein Fall einer NANB Hepatitis darunter befand. Die venerische Übertragung der NANB Hepatitis scheint auch nach dieser Untersuchung eher unwahrscheinlich (34).

Nach Felmann et al. wird die NANB Hepatitis gehäuft bei sexuell aktiven Jugendlichen gefunden. Es wird deshalb geschlossen, daß die Erkrankung auch venerisch übertragen werden kann (61). Dies steht jedoch im Widerspruch zu mehreren Untersuchungen, bei denen kein gehäuftes Auftreten der NANB Hepatitis in bestimmten Altersgruppen feststellbar war.

1.4.7. Vorhergehender Krankenhausaufenthalt

Bekanntlich werden bestimmte Infektionen im Krankenhaus häufiger erworben, als unter normalen Umständen. Inwieweit dies auch auf die NANB Hepatitis zutrifft, ist noch wenig untersucht worden (außer bei den Fällen nach Bluttransfusionen).

Da es zu diesem Punkt nur wenige Studien gibt, werden im folgenden auch Arbeiten aufgeführt, die nur die Hepatitis B behandeln, da in den meisten Fällen ähnliche Übertragungswege für die NANB Hepatitis anzunehmen sind.

Im Rahmen der Transfusion Transmitted Viruses Study Group wurden bei 2 % aller chirurgischen nichttransfundierte Patienten Hepatitiden gefunden (1).

Von 712 operierten Patienten (ohne Transfusionen) entwickelten 15 (2,1 %) innerhalb von 10 Monaten eine NANB Hepatitis (51).

Bei einer ähnlichen Untersuchung in Japan aus den Jahren 1972-77 wurde bei 0,2 %-1,8 % (je nach Jahr unterschiedlich) der Patienten eine NANB Hepatitis gefunden (51).

Eine erhöhte Hepatitismorbidität bei Diabetikern wurde in mehreren Untersuchungen nachgewiesen (125). Maaz et al. führen dies vor allem auf höhere Exposition durch häufige Blutabnahmen und Injektionen zurück, möglicherweise auch auf verminderte Immunabwehr (125).

Über gehäufte Hepatitis B Infektionen in einem internistischen Krankenhaus berichten Markus et al. Als mögliche Gründe werden vermutet: Kontakte zu HBs Ag positivem Personal, gehäufte Blutabnahmen und Injektionen, Schmierinfektionen und verminderte Immunabwehr (129).

Vanek et al. untersuchten 11 Fälle von Hepatitis B, die alle in den sechs Monaten vor Krankheitsbeginn vom selben Arzt akupunktiert worden waren. Die Übertragung wurde auf mangelhafte Sterilität zurückgeführt (213).

Scheele et al. untersuchten das Hepatitis B Risiko durch Fibrinklebung in der Allgemeinchirurgie. Es konnte kein gehäuftes Auftreten der Erkrankung nach Verwendung von Fibrinklebern festgestellt werden (192).

Takada et al. verfolgten 20 Fälle mit Hepatitis nach chirurgischer Behandlung; sie entsprachen einer Inzidenz von 2,2 %. Es befanden sich 16 Fälle mit NANB Hepatitis darunter. Drei dieser Patienten hatten keine Bluttransfusionen erhalten (203).

Nach Regli et al. ist allgemein das Hepatitisrisiko bei Krankenhausbehandlung größer als bei Behandlung in der Praxis. Im Krankenhaus ist es am größten bei chirurgischen Eingriffen (172).

1.4.8. Vorangehende Auslandsreisen

Untersuchungen über das Risiko, im Ausland speziell an NANB Hepatitis zu erkranken, konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Einen informativen Überblick über das allgemeine Hepatitisrisiko in verschiedenen Ländern gibt folgende Aufstellung (nach Steffen, 196):

1:50	Mittlerer Osten (speziell Überlandtrekking)
1:350	Westafrika, Mexiko
1:750	Algerien, Indien, Nepal, Naher Osten (außer Israel), Südamerika
1:850	Mittlerer Osten (allgemein)
1:1200	Marokko, Tunesien
1:1500	Ostafrika, Türkei, Thailand
1:3500	Israel, Südafrika
1:9000	Südeuropa
1:150 000	Nordeuropa, Kanada, USA

1.4.9. NANB Hepatitis bei Kindern

Kinder sind zwar keine spezielle Risikogruppe für NANB Hepatitis. Ein kurzer Abriß über NANB Hepatitis im Kindesalter scheint aber hier angebracht.

Die NANB Hepatitis kommt auch bei Kindern vor, jedoch ist ihr Anteil an den gesamten Hepatitisfällen geringer als bei Erwachsenen. Dies ist durch das Überwiegen der Hepatitis A im Kindesalter zu erklären.

Eine Übersicht der Verteilung der verschiedenen Hepatitisformen bei Kindern gibt Tabelle 1.6.:

Autor	Zahl n	A %	B %	NANB %
Ajello et al. (5)	29	66	17	14
Franzen et al. (67)	199	69	14	6
Papaevangelou et al. (158)	?	78	20	2

Tab. 1.6.: Verteilung der Hepatitiden bei Kindern

Bei der Untersuchung von Ajello et al. gingen der Erkrankung keinerlei Transfusionen oder Injektionen voraus, so daß eine parenterale Übertragung eher unwahrscheinlich ist (5).

Bosch et al. beobachteten 19 Kinder mit NANB Hepatitis, davon waren 10 akut und 9 chronisch erkrankt. Bei 10 Kindern war eine Übertragung von Blut oder Gerinnungsfaktoren vorausgegangen, 4 Kinder stammten aus Mittelmeerländern, eines war in den Tropen, bei 4 Kindern fanden sich keine Hinweise auf eine Ursache. Bei 2 Kindern verlief die Hepatitis fulminant (31).

Materno-fetale Übertragung

Während bei der Hepatitis B die Übertragung von der Mutter auf das Ungeborene in vielen Ländern einer der wichtigsten Faktoren für die Weiterverbreitung ist, ist dieser Übertragungsweg bei der NANB Hepatitis umstritten. Eine Übertragung von der Mutter auf den Fetus scheint aber möglich zu sein.

Tong et al. untersuchten 87 Schwangere mit Hepatitis. Darunter befanden sich 12 Fälle mit NANB Hepatitis. 6 der Kinder hatten in der Zeit nach der Geburt erhöhte Transaminasen (207). Nach Müller et al. ist es aber nicht sicher, ob eine perinatale Infektion stattfindet (144).

Ein weiterer Fallbericht über eine materno-fetale Übertragung stammt von Gupta et al. (80).

Renger et al. untersuchten die Säuglinge von 118 Frauen, die mit anti-D-Globulin behandelt wurden und dabei eine NANB Hepatitis erwarben. Bei 44 Säuglingen fand sich eine leichte Transaminasen-erhöhung. Bei 9 Leberbiopsien der Säuglinge wurden Zeichen einer geringgradigen Virushepatitis gesehen. Renger et al. sehen nach

diesen Ergebnissen eine nichtparenterale Übertragung der NANB Hepatitis als bewiesen an (174). Diese Schlußfolgerung erscheint jedoch nicht als zwingend und müßte durch weitere Untersuchungen untermauert werden.

1.5. Klinische Aspekte, Krankheitsverlauf

1.5.1. Inkubationszeit

Aach definiert die Inkubationszeit als Zeitraum zwischen Infektion und Beginn der Transaminasenerhöhung (1). Da im allgemeinen weder das Infektionsdatum noch der genaue Zeitpunkt der Transaminasenerhöhung bekannt sind, ist es sehr schwierig, die Inkubationszeit exakt zu bestimmen. Das genaue Infektionsdatum läßt sich meist nur bei Patienten mit PTH ermitteln.

Die Inkubationszeit schwankt außerordentlich stark, etwa von 2 bis 23 Wochen (86). Es wurde aber auch über Einzelfälle mit noch längeren oder kürzeren Spannen berichtet. Bei sehr kurzen Zeiten bleibt allerdings manchmal offen, ob nicht auch toxische oder allergische Reaktionen eine Rolle spielen. Bei extrem langen Zeiten müßte überprüft werden, ob wirklich ein Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung besteht. Die durchschnittliche Inkubationszeit liegt bei 5-7 Wochen (35-42 Tage), und liegt damit zwischen der Hepatitis A (2-6 Wochen) und der Hepatitis B (6-24 Wochen) (43).

Nach einer Untersuchung von Gerety kann das gleiche infektiöse Serum Erkrankungen mit ganz unterschiedlichen Inkubationszeiten hervorrufen. Es ergaben sich bei Studien mit Freiwilligen Zeiten zwischen 7 und 42 Tagen (76). Offenbar hängt die Inkubationszeit also auch von der Reaktions- und Immunitätslage der einzelnen betroffenen Patienten ab.

Eine Übersicht der Inkubationszeiten, die von verschiedenen Autoren gefunden wurden, gibt Tabelle 1.7.

Autor	Land	Jahr	Zahl n	IZ (1)	IZ (2)
Alter et al. (9)	USA	1978	8	6,6	?
Altorfer et al. (13)	Schweiz	1981	21	70	20 - 120
Barcena et al. (22)	Spanien	1982	52	40	15 - 80
Berg et al. (26)	BRD	1980	9	49	14 - 112
Dienstag et al. (49)	USA	1977	4	48	19 - 96
Fiaccadori et al. (62)	Italien	1980	64	45	30 - 105
Katchaki et al. (95)	Niederlande	1981	13	?	35 - 77
Khuroo (101)	Indien	1980	275	15	10 - 40
Mathiesen et al. (131)	Dänemark	1979	7	?	21 - 35
Müller et al. (142)	BRD	1979	35	?	14 - 154
Myers et al. (145)	USA	1980	35	27	22 - 37
Porres et al. (162)	Spanien	1984	20	71	?
Prince et al. (165)	USA	1974	36	56	?
Renger et al. (179)	DDR	1981	22	55	?
Shimuzu (zit.b.155)	Japan	1979	16	42	21 - 84
Suzuki (zit.b.155)	Japan	1979	40	31	14 - 168
Tateda et al. (205)	Japan	1979	116	105	14 - 231
Wyke et al. (221)	Großbritann.	1979	6	65	42 - 103
Yano (zit.b.155)	Japan	1980	32	45	14 - 168

(1) = Durchschnitt (in Tagen), (2) = Spanne (in Tagen), ? = keine Angabe

Tab. 1.7.: Inkubationszeit nach verschiedenen Autoren

1.5.2. Klinik

Der klinische Verlauf der NANB Hepatitis kann asymptomatisch, anikterisch, ikterisch oder fulminant sein (78). Ein Großteil der Fälle (75-80 %) verläuft anikterisch (1, 91, 110, 119, 126). Man kann deshalb davon ausgehen, daß viele subklinisch Erkrankte überhaupt nicht erkannt werden (183). Allerdings verlaufen auch Hepatitis A und B häufig anikterisch, da viele Menschen, die serologische Marker für eine abgelaufene Hepatitis A oder B aufweisen, anamnestisch keine Gelbsucht durchgemacht haben (3). Die Beschwerden bei den manifest Erkrankten sind ähnlich denen bei den anderen Hepatitiden und bestehen in Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, evtl. Schmerzen im rechten Oberbauch und leichtem Fieber(43). Sehr selten kommt es zu Exanthenen und Arthritiden (20, 193). Nach Schmid sind für die NANB Hepatitis ein schleichender Beginn, Anorexie und extreme Ermüdbarkeit typisch (193).

Auch fulminante und tödliche Verläufe wurden öfters beschrieben (1, 13, 31, 46, 184). Gimson et al. untersuchten die Verläufe von 73 Patienten mit fulminanter Hepatitis. Fast die Hälfte der Patienten hatte eine NANB Hepatitis, von denen wiederum fast die Hälfte die Erkrankung nicht überlebte (77).

Nach Dienstag beträgt der Anteil der NANB Hepatitis an allen fulminanten Hepatitiden 27-44 %, die Überlebensrate 0-13 % (51). Auch nach Kryger ist die Überlebensrate bei fulminanter NANB Hepatitis sehr gering (114).

In einer Untersuchung von Gust gab es bei 907 Patienten mit NANB Hepatitis 22 Todesfälle, das sind 2,43 % (81). Diese Rate ist höher als bei Hepatitis A und B.

Das Auftreten einer aplastischen Anämie im Zusammenhang mit einer Hepatitis wurde mehrmals beschrieben (188, 224), ebenso ein Fall von vorübergehender Agranulozytose (197). Nach Dienstag (51) kommt eine aplastische Anämie bei NANB Hepatitis möglicherweise häufiger vor als bei anderen Hepatitiden.

Sehr große Unterschiede gibt es bei der Krankheitsdauer. Nach Holland ist sie auch abhängig davon, ob es sich um eine sporadische Form oder um eine PTH handelt. Bei sporadischen Formen wurde eine Krankheitsdauer von 2-6 Wochen gefunden, bei PTH von 10

Wochen (86). Keine Unterschiede in der Krankheitsdauer sieht Schmid; sie beträgt nach seinen Aussagen 8-10 Wochen. Auch bei Liehr et al. wurden keine großen Differenzen gefunden: Bei paren-teralen Formen durchschnittlich 5-14 Wochen, bei sporadischen 2-17 Wochen (122).

1.5.3. Leberhistologie

Auch zur Leberhistologie gibt es verschiedene Untersuchungsbefunde. Während sich nach Lehmann die histologischen Befunde der NANB Hepatitis kaum von denen bei Hepatitis A und B unterscheiden (119), beschreibt Popper deutliche Unterschiede: Bei der Hepatitis A findet man eine vorwiegend periportale lymphoide Infiltration, bei der Hepatitis B eine panlobuläre lymphozytäre Entzündung. Demgegenüber kommt es bei der NANB Hepatitis zu einer hepatozellulären Veränderung mit Erscheinen zahlreicher azidophiler Körper, einer ausgeprägten Sinusoidalzell-Reaktion, begleitet von einer portalen und periportal Entzündung. Popper führt dies vor allem auf zytotoxische, und nicht auf immunlogische Reaktionen zurück (161).

1.5.4. Laborbefunde

Transaminasen und Bilirubin steigen bei der NANB Hepatitis im allgemeinen weniger stark an als bei Hepatitis A und B, meist werden Werte zwischen 200 und 400 U/l gemessen (110, 119). Transaminasen, Bilirubin, Albumin und Prothrombinindex sind zur Differentialdiagnose der einzelnen Hepatitisformen aber nicht geeignet, da der Überlappungsbereich zu groß ist (179).

Der Transaminasenverlauf ist zum Teil monophasisch, zum Teil auch multiphasisch (43, 59, 91, 121). Nach einer Untersuchung von Kommerell gab es folgende Verläufe:

- 50 - 80 % monophasisch
- 15 - 25 % mehrgipflig
- 5 - 20 % plateauförmig (110).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Berg (26).

Eine Abhängigkeit der gamma GT vom Krankheitsverlauf wurde von Liehr gefunden und als mögliches Leitenzym der NANB Hepatitis bezeichnet (121). Sie ist höher als bei Hepatitis A und B und zeigt frühzeitig einen neuen Schub an (122). Teilweise wurden bei der NANB Hepatitis signifikant niedrigere Ig M Spiegel gefunden als bei Hepatitis A und B. Solange noch kein spezifisches Ag-Ak System gefunden ist, hätte dies möglicherweise auch diagnostische Bedeutung (150, 225).

1.5.5. Chronizität

Die Hepatitis A wird sehr selten chronisch, die Hepatitis B in etwa 5-10 % (15). Demgegenüber geht die NANB Hepatitis in einem sehr viel höherem Prozentsatz in eine chronische Verlaufsform über. Einen Überblick von Untersuchungsergebnissen über die Entwicklung chronischer Hepatitiden bringt Tabelle 1.8.

Als chronisch Erkrankte werden alle Patienten bezeichnet, die nach mindestens sechs Monaten noch erhöhte Transaminasen oder histologisch gesicherte Leberveränderungen aufwiesen.

Autor	Land	Jahr	Zahl n	Chronisch%
Alter et al.(10)	USA	1981	123	43
Altorfer (13)	Schweiz	1981	30	43
Altorfer (14)	Schweiz	1983	36	36
Bamber et al.(20)	USA	1983	22	18
Barcena et al.(22)	Spanien	1982	51	70
Berman et al. (27)	USA	1979	26	46
Burow (35)	DDR	1982	79	51
Galbraith et al.(73)	Großbrit.	1975	29	28
Gerety (76)	USA	1982	295	42
Goldwater et al.(79)	Neuseeland	1982	25	4
Kiyosawa et al.(103)	Japan	1982	70	64
Knodell et al.(107)	USA	1977	44	23
Koretz et al.(111)	USA	1976	47	62
Kryger (114)	Dänemark	1983	94	16
Lehmann (119)	BRD	1979	35	38
Liehr et al.(122)	BRD	1984	?	77 p 10 np
Markus et al.(130)	DDR	1982	?	39
Müller et al.(142)	BRD	1979	40	13
Norkrans et al.(148)	Schweden	1978	50	8
Porres et al.(167)	Spanien	1984	?	35 p
Porst et al.(163)	DDR	1983	106	42
Rakela et al.(170)	USA	1977	17	24
Sampliner et al.(179)	USA	1984	86	42
Sheen et al.(185)	Taiwan	1983	23 p 38 np	71 p 38 np

p = parenteral

np = nicht parenteral

Tab.1.8.: Häufigkeit von chronischen Verläufen bei NANB Hepatitis

In 19 von 27 Studien wiesen nach mindestens einem halben Jahr noch mehr als ein Drittel der Patienten erhöhte Transaminasen bzw. histologisch gesicherte Leberveränderungen auf. Diese hohe Chronizitätsrate ist besorgniserregend und ein wichtiger Grund, möglichst viele Aspekte der Erkrankung genau zu erforschen und Wege zu finden, die Krankheitshäufigkeit zu verringern (59, 60). Diskutiert wird, ob Faktoren wie Alter, Geschlecht, klinischer Verlauf, Posttransfusions- oder sporadische Hepatitis einen Zusammenhang mit der Entwicklung einer chronischen Hepatitis haben. Eine Häufung von chronischen Verlaufsformen bei Patienten mit parenteralem Erwerb wurde von zahlreichen Autoren gefunden (27, 51, 76, 78, 107, 122, 127, 170, 185). In einigen anderen Untersuchungen konnten jedoch keine diesbezüglichen Beziehungen entdeckt werden (11, 22, 26, 111).

Es ist allerdings nicht sehr erstaunlich, daß es bei Patienten mit PTH häufiger zu einer chronischen Hepatitis (CH) kommt. Diese Patienten haben im allgemeinen schwere Vorerkrankungen, Operationen oder Verletzungen, die die Bluttransfusionen nötig machten. Durch diese Grunderkrankungen wird sicher häufig das Immunsystem überfordert, so daß es dem Organismus nicht mehr gelingt, die Hepatitisviren zu eliminieren.

Aus ähnlichen Gründen kommt es auch bei immunsupprimierten Patienten häufiger zu chronischen Verläufen (43).

Eine größere Tendenz zur Chronizität bei klinisch mildem und anikterischem Verlauf wurde bei verschiedenen Autoren gefunden (13, 27, 51, 193).

Unter den Oberbegriff Chronische Hepatitis fallen verschiedene Erkrankungsformen. Die wichtigsten sind Chronisch Aggressive Hepatitis (CAH), Chronisch Persistierende Hepatitis (CPH) und schließlich als Endzustand die Zirrhose.

Tabelle 1.9. auf der folgenden Seite zeigt, welche Anteile die verschiedenen Unterformen der Chronischen Hepatitis haben.

Autor	CAH %	CPH %	Zirrrose %	Sonst.
Alter (z.b.119)	68	20	16	8
Altorfer et al.(14)	54	46	15 (1)	
Kommerell (110)	46	40	11	3
Koretz (111)	60	13	0	27
Kryger et al.(115)	33	13	40	13
Realdi et al.(171)	77	8	38	

(1) = Übergang nach zwei Jahren

Tab. 1.9.: Verteilung der Fälle an chronischer Hepatitis

Man sieht, daß die Fälle von CAH deutlich überwiegen.

Nach Maier ist die CAH eine histologische Diagnose. Es können sich außer einer NANB Hepatitis auch noch verschiedene andere ätiologische Momente dahinter verbergen. Bei 61 Patienten mit CAH fand sich folgende Genese:

- Alkohol	26 %
- Hepatitis B	20 %
- NANB Hepatitis	15 %
- Autoimmunformen	23 %
- Stoffwechselstörungen	13 %
- Medikamente	3 %

Ebenso wie zu chronischen Verläufen kann es auch zu Rezidiven kommen. In einer Untersuchung von Berg hatten 9 von 17 Patienten im Lauf von 7 Jahren bis zu 5 Rezidive (26).

Die chronische Hepatitis kann auch nach Jahren noch ausheilen (27, 110). Nach Maier und Schmid heilen etwa 50 % der chronischen Hepatitiden innerhalb von 3 Jahren aus (127, 193).

Trotz subjektiven Wohlbefindens kann sich der histologische Befund aber auch zunehmend verschlechtern (164). Eine Entwicklung zur Zirrhose wird häufig beschrieben (27, 83, 146, 164, 165, 170). Insgesamt soll es bei etwa 5-10 % der Patienten mit chronischer Hepatitis zur Zirrhose kommen (3, 78), zum Teil auch mit tödlichem Ausgang.

Da die NANB Hepatitis oft beschwerdefrei verläuft, könnte sie durchaus der Grund für manche Zirrhose bei Patienten sein, die in der Anamnese weder Alkohol noch Hepatitis angeben (3). Laut Liehr wurde in der Vergangenheit sicher manchmal der Alkohol als Ursache für eine Chronische Hepatitis angesehen, obwohl in Wirklichkeit eine NANB Hepatitis zugrundelag (123).

Ob es - wie bei der Hepatitis B - auch zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms kommen kann, wurde noch wenig untersucht. In der Literatur konnte nur eine einzige diesbezügliche Fallbeschreibung von Resnick gefunden werden (175). Anscheinend ist diese Komplikation eher unwahrscheinlich (43, 170).

Sörensen untersuchte bei 981 Patienten mit Hepatitis A, B und NANB bis 10 Jahre nach der Erkrankung, ob die Sterblichkeitsrate erhöht war. Er fand eine gegenüber dem Durchschnitt erhöhte Sterblichkeit, die jedoch vorwiegend mit anderen Grundkrankheiten oder Drogenkonsum in Zusammenhang stand (190). Von 142 Patienten mit NANB Hepatitis waren innerhalb von 10 Jahren 13 verstorben, wobei nach den Todesfallstatistiken nur 4,5 Todesfälle zu erwarten gewesen wären. Nur bei 2 Patienten war aber die Lebererkrankung die Todesursache.

1.5.5. Therapie, Prophylaxe

Therapie der akuten Hepatitis

Für die NANB Hepatitis gibt es ebenso wenig eine spezifische Therapie wie für die anderen Formen der Virushepatitis. Das Schwergewicht muß deshalb auf der Prophylaxe liegen.

Therapie der chronischen Hepatitis

Ein spezielles Problem ist die Therapie der chronischen Hepatitis. Bei der chronisch persistierenden Hepatitis ist generell keine Therapie angezeigt. Bei der chronisch aggressiven Hepatitis werden in schwersten Fällen Immunsuppressiva eingesetzt, doch sollte ihre Indikation sehr streng gestellt werden (127, 135). Bei HBs Ag positiver CAH wurden nach immunsuppressiver Therapie Todesfälle beobachtet. Deshalb sollte diese Therapie auch bei CA-

NANB Hepatitis nur bei sehr rasch fortschreitenden Fällen zeitlich begrenzt eingesetzt werden (127). Eine sichere Indikation für diese Therapieform ist nur die lupoide Hepatitis.

Prophylaxe

Nach Meinung vieler Kliniker wird generell zuviel transfundiert; die Indikation zur Bluttransfusion sollte strenger gestellt werden.

Es gibt verschiedene Untersuchungen über den Wert von Gamma-Globulin als Prophylaxe, die jedoch zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Bei einigen Studien konnte ein positiver Effekt festgestellt werden (106, 107, 180), bei anderen Arbeiten nicht (43). Nach Frösner kann eine generelle Prophylaxe zur Zeit nicht empfohlen werden, da keine gesicherten Grundlagen für die Anwendung vorhanden sind.

Da die Bestimmung von Antikörpern im Moment noch nicht möglich ist, können auch keine Hyperimmunglobulinpräparate hergestellt werden (70).

Eine weitere Prophylaxemöglichkeit bestünde darin, durch GPT-Screening alle Spender mit erhöhten Transaminasen auszuschalten. Hornbrook und Seidl konnten allerdings keinen eindeutigen Nutzen des GPT-Screenings feststellen (92, 182). Auch von anderen Autoren wird es als Routinemaßnahme zum Ausschluß von Spendern abgelehnt (2, 87).

Gleichfalls diskutiert wird die Frage, ob anti HBc positive Spender (die natürliche HBs Ag negativ sein müssen) ausgeschlossen werden sollen. Nach Meinung von Tremolada ist diese Maßnahme aber zum Beispiel in Italien praktisch undurchführbar, da etwa 40 % aller Spender dort anti Anti HBc positiv sind, und so sehr viele falsch positiv Spender ausgeschlossen werden würden (208). Katchaki konnte keine erhöhtes NANB Hepatitis-Risiko feststellen, wenn Spenderblut Anti HBc positiv war (100).

Andere Möglichkeiten, das Infektionsrisiko von Spenderblut zu senken, bestehen in UV-Bestrahlung, kombiniert mit Anwendung von beta-Propiolacton (86), oder Erhitzen oder Formalinbehandlung (178, 223). Inwieweit sie die Infektionshäufigkeit aber wirklich vermindern, bleibt abzuwarten. Fraglich ist auch, ob die Blut-

konserven nach solch einer Behandlung noch vollwertig sind. Alle diese Maßnahmen beziehen sich nur auf die Verringerung des PTH-Risikos. Da die Übertragungswege der sporadischen Fälle noch immer zum Teil unklar sind, läßt sich ihre Zahl nur durch unspezifische hygienische Maßnahmen vermindern. Allgemein wird es eine wirksame Prophylaxe erst dann geben, wenn der Erreger entdeckt ist. Dann ist eine gezielte Ausschaltung von Virusträgern und vielleicht auch die Entwicklung eines Impfstoffs möglich (86).

1.6. Untersuchungen zur Identifizierung des Krankheitserregers

1.6.1. Experimente an Schimpansen und menschlichen Freiwilligen

Die Existenz eines infektiösen Krankheitsverursachers konnte zum ersten Mal durch Experimente an menschlichen Freiwilligen gezeigt werden. Es wurde Serum von 6 Blutspendern gewonnen, die im Verdacht standen, eine Hepatitis übertragen zu haben. Dieses Serum wurde 35 Freiwilligen injiziert, von diesen entwickelten 9 eine NANB Hepatitis. 3 der infektiösen Seren waren HBs Ag negativ, übertrugen also wahrscheinlich eine NANB Hepatitis (90). Durch die Untersuchungen von Alter, Hollinger und Tabor et al., bei denen die Krankheit auf Schimpansen übertragen wurde, wurden diese Beobachtungen bestätigt (9, 88, 198). Alter et al. injizierten die Seren von 4 erkrankten Patienten in 5 Schimpansen. Alle 5 erkrankten (9).

Brotman et al. untersuchten, ob bei Schimpansen die NANB Hepatitis mit dem Stuhl übertragen werden kann. Es wurde keine Infektion mit Stuhl gefunden, während die entsprechenden Seren infektiös waren (32).

Ein ähnliches Experiment wurde von Balayan an einem menschlichen Freiwilligen durchgeführt. Nach der Verabreichung von infektiösem Stuhl wurden im Stuhl des Infizierten virusähnliche Partikel gefunden. Es bleibt jedoch unklar, ob es wirklich zu einer Infektion kam (18).

Bis heute konnte noch nicht geklärt werden, ob es einen oder mehrere Erreger der NANB Hepatitis gibt. Mehrere Gründe sprechen

für die Annahme, daß mehr als ein Erreger für die Krankheitsübertragung verantwortlich ist. Von den Autoren, die die These verschiedener Erreger vertreten, werden folgende Gründe genannt:

- Mehrere Erkrankungen an NANB Hepatitis beim selben Patienten (42, 93, 140) und Schimpansen (202, 212, 223).
- Ergebnisse von Kreuzimmunitätsuntersuchungen bei Schimpansen (47, 144)
- Sehr unterschiedliche Inkubationszeiten (7, 8, 86, 101)
- Zwei verschiedene ultrastrukturelle Veränderungen an infizierten Leberzellen: 1. Vorwiegend zytoplasmatisch, 2. Vorwiegend nukleär (3, 186, 219).
- Übertragungsweg einerseits sicher parenteral, andererseits möglicherweise auch fäkal-oral (101, 134, 214, 215, 219).
- Epidemie in Indien, bei der keine chronischen Fälle aufgetreten sind, zum Teil keine chronische Hepatitis bei sporadischen Fällen.

Die Annahme von verschiedenen Erregern ist aber umstritten, und konnte durch andere Untersuchungen nicht bestätigt werden. So fand Alter, daß sowohl Kern- als auch Zytoplasmaveränderungen vom gleichen Inokulum hervorgerufen werden können (12). Nach Yoshizawa (z.b.12) ist es möglicherweise entscheidend, ob zytoplasmatische Veränderungen vorhanden sind oder nicht. Er unterteilt in NANB 1 und 2; bei letzterer werden keine Zytoplasmaveränderungen gefunden. Ob diese Veränderungen allerdings spezifisch für die NANB Hepatitis sind, ist unklar (16).

Tabor et al. beimpften Schimpansen mit mehreren Seren aus verschiedenen Teilen der USA. Nachdem die Tiere die erste Infektion überstanden hatten, waren sie immun (201).

1.6.2. Versuche zur Virusisolierung

Bis heute wurden elektronenoptisch mindestens 13 verschiedene virusähnliche Partikel beschrieben (12, 178, 223). Einige dieser Partikel hatten eine Größe von 27 nm, jedoch wurden auch Teilchen in anderen Größen gefunden (86). Die meisten scheinen jedoch unspezifisch zu sein (160).

Ende der 60er Jahre wurde von Deinhardt et al. aus dem Blut eines Patienten mit NANB Hepatitis der GB-Virusstamm isoliert und übertragen (45, 59, 69). Die Natur dieses Virus blieb aber bis heute

unklar und neuere Untersuchungen dazu existieren nicht.

1.6.3. Versuche zur Entwicklung von serologischen Testsystemen

Eine Vielzahl von serologischen Testen wurde entwickelt, um den (oder die) Erreger zu identifizieren (43, 62, 166, 173, 187, 201). Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit Gel-Diffusion, Gegenstromelektrophorese, RIA, Immunfluoreszenz und Immunelektro-nenmikroskopie. Bei allen Arbeiten wurden Antigene und zum Teil Antigen-Antikörper-Komplexe entdeckt. Trotzdem gibt es bis heute noch keine zuverlässige Testmethode. Alle brachten Probleme mit Spezifität, Reproduzierbarkeit und Bestätigung durch andere unabhängige Labors (86). Oft gibt es nur unspezifische Rheuma-faktorähnliche Reaktionen (144).

Die NANB Hepatitis kann also bis auf weiteres nur durch Ausschluß anderer Krankheiten diagnostiziert werden.

2. Eigene Untersuchungen: Patienten und Methoden

2.1. Auswahl der Patienten

Zunächst wurden alle Patienten mit der Verdachtsdiagnose Hepatitis herausgesucht. Anhand der Arztbriefe wurde festgestellt:

1. Ob die Patienten tatsächlich eine akute Virushepatitis hatten.
2. Um welche Art der Virushepatitis (A, B oder NANB) es sich bei den verbleibenden Patienten handelte.

Wie weiter oben ausgeführt wurde, gibt es bis jetzt keine serologischen Methoden, um die NANB Hepatitis nachzuweisen, so daß die Diagnose nur durch Ausschluß anderer Krankheiten gestellt werden kann.

Bei einigen Patienten war eine NANB Hepatitis sehr wahrscheinlich, jedoch konnte die Differentialdiagnose zu folgenden Erkrankungen nicht endgültig geklärt werden:

- Toxische Hepatitis: Bei 14 Patienten
- Hepatitis B : Bei 8 Patienten
- Hepatitis bei Lues, Mononukleose, Chronische Hepatitis, Autoimmunhepatitis, Verschlußikterus, vorbestehender Leberschaden:
Bei je einem Patienten

Bei insgesamt 28 Patienten war die Diagnose NANB Hepatitis sehr wahrscheinlich, jedoch nicht mit letzter Sicherheit zu stellen. Da anzunehmen ist, daß letztlich nur ein geringer Teil dieser Patienten wirklich eine andere Erkrankung hatte, wurden diese 28 Patienten in der Untersuchung belassen.

2.2. Untersuchung der Krankengeschichten

Von den Patienten mit NANB Hepatitis wurden die Krankengeschichten in Hinblick auf mögliche Übertragungswege untersucht.

Folgende Daten aus den Krankengeschichten wurden aufgenommen:

- Name, Adresse, Geburtsdatum
- Datum der stationären Aufnahme
- Beruf
- Hepatitisserologie
- Vorerkrankungen, die evtl. in Zusammenhang mit der Hepatitis standen
- Bluttransfusionen
- Kontakt zu Hepatitiskranken
- Äußere Verhältnisse
- Auslandsaufenthalte
- Drogen
- Homosexualität

Während bei einigen Patienten ein wahrscheinlicher Übertragungsweg gefunden wurde, ergaben sich bei vielen aus der Anamnese keinerlei Anhaltspunkte für eine mögliche Infektionsquelle.

Aus diesem Grund wurde ein Fragebogen entworfen und verschickt.

2.3. Fragebogen (s. Anlage S. 44)

Im Fragebogen wurden die Patienten detailliert danach gefragt, ob sie in den letzten sechs Monaten vor Krankheitsausbruch in ärztlicher oder zahnärztlicher Behandlung oder im Krankenhaus waren, ob sie operiert wurden, oder Spritzen, Infusionen oder Bluttransfusionen erhielten.

Zusätzlich zu den schon in den Krankengeschichten untersuchten Punkten wurden noch folgende Fragen aufgenommen:

- Genuß von rohen Meerestieren (enteraler Infektionsweg, manchmal in der Anamnese von Patienten mit Hepatitis A zu finden).
- Hand- oder Fußpflege. Kleinste Verletzungen sind hier sicher häufig und Infektionen durch nicht ausreichend desinfizierte Instrumente durchaus denkbar.

Heikel waren die Punkte Homosexualität und Drogenabusus im Rahmen eines unpersönlichen Fragebogens. Da anzunehmen war, daß

die Frage nach Homosexualität in den meisten Fällen doch nicht wahrheitsgemäß beantwortet werden würde, wurde darauf verzichtet. Dies schien vertretbar, da aus den Krankengeschichten sowieso nur ein einziger Fall von Homosexualität bekannt war.

Nach Drogengebrauch wurde gefragt, doch antworteten viele Patienten mit Drogenanamnese nicht.

Da die NANB Hepatitis häufig chronisch verläuft, wurde am Schluß noch eine Frage nach dem jetzigen Befinden und der letzten Untersuchung von Transaminasen und Bilirubin aufgenommen.

An 137 der 142 Patienten wurde der Fragebogen verschickt. Vier Patienten waren schon verstorben, einer war ohne festen Wohnsitz. 91 Patienten (66,4 %) schickten den Fragebogen zurück, die übrigen 46 (33,6 %) antworteten entweder nicht oder waren unbekannt verzogen.

Städt. Krankenhaus München-Schwabing, IV. Medizinische Abteilung

Name:

Ereignisse sechs Monate vor Erkrankungsbeginn:

Waren Sie in ärztlicher Behandlung?

Wenn ja: Wann?

Wenn ja: Aus welchem Grund?

Wenn ja: Waren Sie beim Zahnarzt?

- Niedergelassenen Arzt?

- Im Krankenhaus?

Sind Sie operiert worden?

Haben Sie Spritzen oder Infusionen bekommen?

Haben Sie Bluttransfusionen bekommen?

Haben Sie eine Auslandsreise unternommen?

Wenn ja: Wann?

Wenn ja: Wohin?

Sind in Ihrer Umgebung Hepatitisfälle aufgetreten?

Wenn ja: Wann?

Haben Sie jemals Drogen genommen?

Wenn ja: Auch gespritzt?

Wenn ja: Wann zum letzten Mal?

Haben Sie rohe Meeresfrüchte gegessen?

Wenn ja: Wann?

Sind Sie zur Hand (Nagel)- oder Fußpflege gegangen?

Welchen Beruf üben Sie aus?

Bei medizinischen Berufen: Kommen Sie mit Blut oder Blutprodukten in Berührung?

Sind Sie zur Kontrolle Ihrer Leberwerte noch in ärztlicher Behandlung?

Wenn ja: Sind die Werte normal?

Wenn nicht normal, wie hoch sind sie?

SGPT, SGOT, Bili

Wenn Sie noch Ergänzungen oder Bemerkungen hinzufügen wollen, so schreiben Sie diese bitte auf die Rückseite.

3. Eigene Ergebnisse

3.1. Anzahl und Verteilung der gesamten Hepatitisfälle

In den Jahren 1979-81 wurde bei 708 Patienten der IV. Medizinischen Abteilung des Schwabinger Krankenhauses, München, die Diagnose "Akute Virushepatitis" gestellt.

37 % der Patienten hatten eine Hepatitis A, 43 % eine Hepatitis B und 20 % eine Non-A-Non-B Hepatitis.

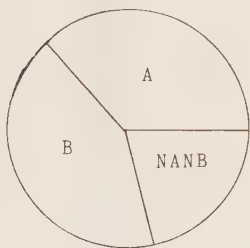


Abb.3.1.: Verteilung
der gesamten
Hepatitisfälle

Einen genauen Überblick über die Zahlenverhältnisse in den einzelnen Jahren gibt Tabelle 3.1.

Jahr	A		B		NANB		Gesamt
	n	%	n	%	n	%	
1979	84	32,6	128	49,6	46	17,8	258
1980	85	36,5	87	37,3	61	26,2	233
1981	92	42,4	90	41,5	35	16,1	217
Gesamt	261	36,9	305	43,1	142	20,1	708

Tab.3.1.: Verteilung der gesamten Hepatitisfälle

Alle weiteren Untersuchungen und Ergebnisse beziehen sich auf die 142 Patienten mit NANB Hepatitis.

3.2. Geschlechtsverteilung

Einen Überblick über das Verhältnis zwischen Männern und Frauen gibt Tabelle 3.2.

Jahr	Männer		Frauen		Gesamt
	n	%	n	%	
1979	21	45,6	25	54	46
1980	28	45,9	33	54,1	61
1981	19	54,3	16	45,7	35
Gesamt	70	49,3	72	50,7	142

Tab. 3.2.: Geschlechtsverteilung der Patienten mit NANBH

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, waren Männer und Frauen praktisch gleich häufig von der Erkrankung betroffen. Eine überwiegende Bevorzugung des einen oder anderen Geschlechts ist nicht festzustellen.

3.3. Altersverteilung

Als erstes wurde die Altersverteilung aller Patienten untersucht, aufgeschlüsselt nach Männern und Frauen.

Einen anschaulichen Überblick gibt Abbildung 3.2.

(Schwarze Säulen: Frauen, weiße Säulen: Männer)

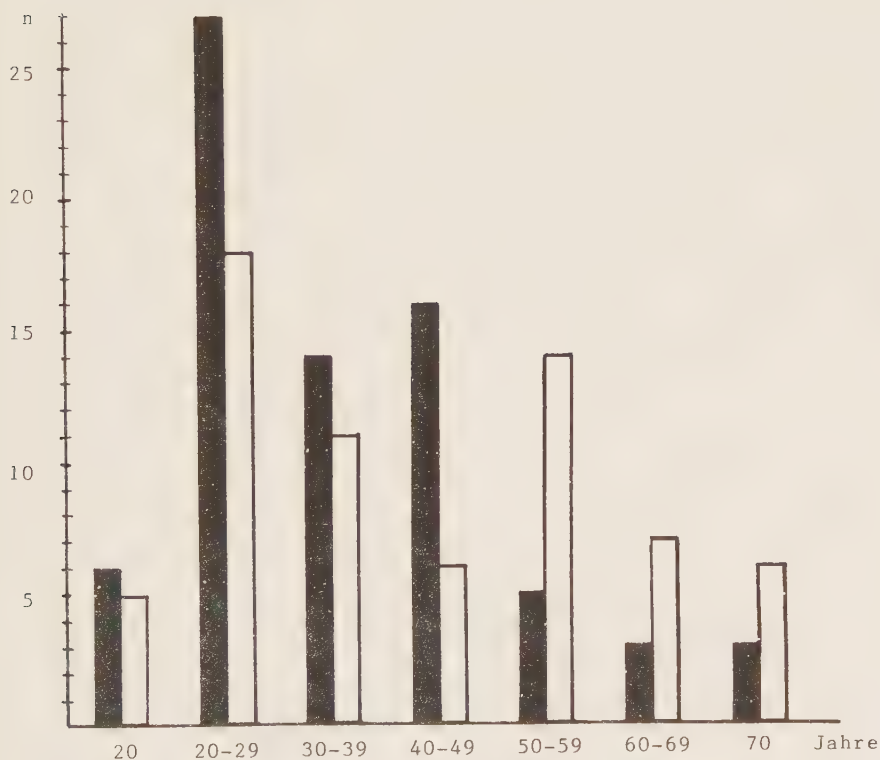


Abb. 3.2.: Altersverteilung der Patienten mit NANBH

Der hohe Anteil der 20-29jährigen ist auffällig. Sie machen insgesamt fast ein Drittel (32,4 %) aller Patienten aus. Würde man eine altersunabhängige Erkrankungshäufigkeit annehmen, dann müßte der erwartungsgemäße Anteil jeder Altersgruppe etwa 14 % betragen. Von diesem Mittelwert ergeben sich jedoch zum Teil größere Abweichungen.

Tab. 3.3. zeigt die Zahlen und Prozente sowie die prozentuale Abweichung des hypothetischen Mittelwerts von 14,3 %.

Alter	Patienten		Abweichung %	Männer		Frauen	
	n	%		n	%(1)	n	%(1)
Unter 20	11	7,8	-3,3	5	45,4	6	54,6
20-29	46	32,4	+18,1	19	41,3	27	58,7
30-39	25	17,6	+3,3	11	44,0	14	56,0
40-49	21	14,8	+0,5	5	23,8	16	76,2
50-59	20	14,1	-0,2	15	75	5	25
60-69	10	7	-7,3	7	70	3	30
Über 70	9	6,3	-8,0	6	66,7	3	33,3

(1) Die Prozentwerte bei Männern und Frauen beziehen sich jeweils auf die Patientenzahl pro Altersgruppe.

Tab.3.3.: Anteile der verschiedenen Altersgruppen

Überdurchschnittlich häufig trat die NANB Hepatitis bei Patienten zwischen 20 und 39 Jahren auf.

Durchschnittlich häufig bei Patienten zwischen 40 und 59 Jahren.

Unterdurchschnittlich häufig bei Patienten unter 20 und über 60 Jahren.

Um eventuelle Gründe für diese Altersverteilung zu finden, wurden zusätzlich zwei Patientengruppen untersucht, die als besonders hepatitisgefährdet gelten, nämlich Patienten mit Bluttransfusionen und Patienten mit Drogenanamnese.

3.3.1. Patienten mit Posttransfusionshepatitis (PTH)

Von den 142 Patienten mit NANB Hepatitis hatten 31 (21 %) eine Bluttransfusion in ihrer Anamnese.

Die Altersverteilung dieser Patienten zeigen Tabelle 3.4. und Abbildung 3.3.

Alter	Patienten		Männer	Frauen
	n	%	n	n
Unter 20	1	3,2	0	1
20-29	8	25,8	4	4
30-39	3	9,7	3	0
40-49	4	12,9	1	3
50-59	6	19,4	6	0
60-69	5	16,1	5	0
Über 70	4	12,9	3	1
Gesamt	31		22 71%	9 29%

Tab.3.4.: Altersverteilung der Patienten mit PTH

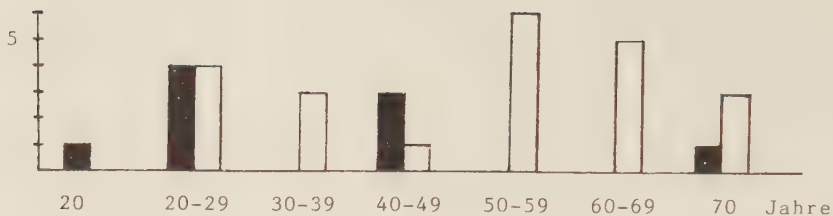


Abb. 3.3.: Altersverteilung der Patienten mit PTH

Wie aus Abb.3.3. ersichtlich ist, entspricht die Altersverteilung der Patienten mit PTH nicht der Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs. Eine Bevorzugung bestimmter Altersgruppen ist hier nicht festzustellen.

Auffällig ist, daß mehr als doppelt so viele Männer als Frauen eine PTH hatten (71 % gegenüber 29 %). Bei den über 50jährigen gab es nur eine Frau, jedoch 14 Männer.

Um eventuelle Ursachen für diese Verteilung zu finden, wurde untersucht, was der jeweilige Anlaß für die Bluttransfusion war.

Tabelle 3.5. zeigt, aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht, welche Gründe jeweils zu der Transfusion geführt hatten.

Grund	Unter 50 J		Über 50 J		Gesamt
	M	F	M	F	
Herz-, Gefäßoperation	4	1	6	0	11
Sonstige Operation	0	1	6	0	7
Unfall, Suizidversuch	3	1	0	0	4
Blutung, Anämie	1	2	2	1	6
Schwangerschaft	0	3	0	0	3
Gesamt	8	8	14	1	31

Tab. 3.5.: Gründe für die Bluttransfusion

Der größere Anteil der Männer bei den über 50jährigen läßt sich also zumindest teilweise damit erklären, daß die Männer sich häufiger Operationen unterziehen mußten, bei denen Bluttransfusionen erforderlich waren.

3.3.2. Patienten mit Drogenanamnese

Von den 142 Patienten hatten 19 (12 %) eine Drogenanamnese. Tabelle 3.6. und Abbildung 3.4. zeigen die Altersverteilung

Alter	Männer	Frauen	Gesamt
Unter 20	4	2	6
20-29	6	6	12
30-39	0	1	1
über 40	0	0	0
Gesamt	10	9	19

Tab. 3.6.: Altersverteilung der Patienten mit Drogenanamnese

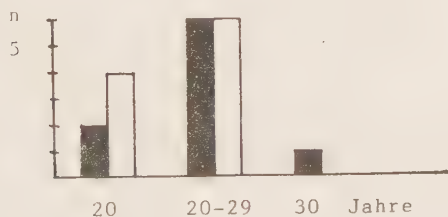


Abb. 3.4.: Altersverteilung der Patienten mit Drogenanamnese

Wie man sieht, sind die Patienten mit Drogenanamnese bis auf eine Ausnahme alle unter 30 Jahre alt.

Das häufige Vorkommen der NANB Hepatitis in den jüngeren Altersgruppen kann also teilweise damit erklärt werden, daß die hepatitisgefährdeten Drogenabhängigen alle dieser Gruppe angehören.

3.4. Jahreszeitliche Verteilung

Als nächstes interessierte die Frage, ob die NANB Hepatitis zu bestimmten Jahreszeiten gehäuft auftritt oder nicht.

Um alle Patienten einheitlich vergleichen zu können, wurde das Datum der stationären Aufnahme als Stichtag genommen.

Die Ergebnisse sind aus Tabelle 3.7. und Abbildung 3.5. ersichtlich.

Monat	1979	1980	1981	Gesamt	Abweichung(1)
Januar	7	3	3	13	+1,2
Februar	4	7	3	14	+2,2
März	5	7	3	15	+3,2
April	5	8	5	18	+6,2
Mai	3	7	4	14	+3,2
Juni	3	2	2	7	-4,8
Juli	2	8	3	13	+1,2
August	1	4	1	6	-5,8
September	3	0	6	9	-2,8
Oktober	4	3	1	8	-3,8
November	6	6	4	16	+4,2
Dezember	3	7	0	10	-1,8

(1) Abweichung vom Mittelwert 11,2 Patienten pro Monat

Tab. 3.7.: Jahreszeitliche Verteilung

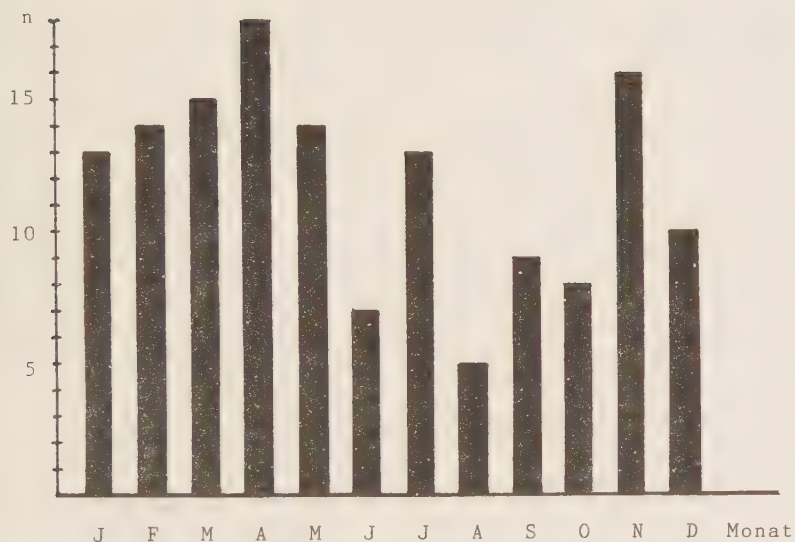


Abb. 3.5.: Jahreszeitliche Verteilung

Insgesamt finden sich im Winterhalbjahr (November - April) mehr Fälle als im Sommerhalbjahr (Mai - Oktober).

November - April	: 86 Fälle	60,1 %
Mai - Oktober	: 56 Fälle	39,4 %

3.5. Mögliche Übertragungswege

Einen Überblick über die Verteilung der wichtigsten sicheren und möglichen Übertragungswege geben Tabelle 3.8. und Abbildung 3.6.

Ursache	1979		1980		1981		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Transfusion	11	23,9	11	18,0	9	25,7	31	21,8
Drogen	9	19,6	6	9,8	4	11,4	19	13,4
Med.Beruf	6	13,0	5	8,2	1	2,9	12	8,5
Kontakt	5	10,9	2	3,3	5	14,3	12	8,5
Reisen	2	4,4	6	9,8	9	25,7	17	12,0

Tab. 3.8.: Mögliche Übertragungswege

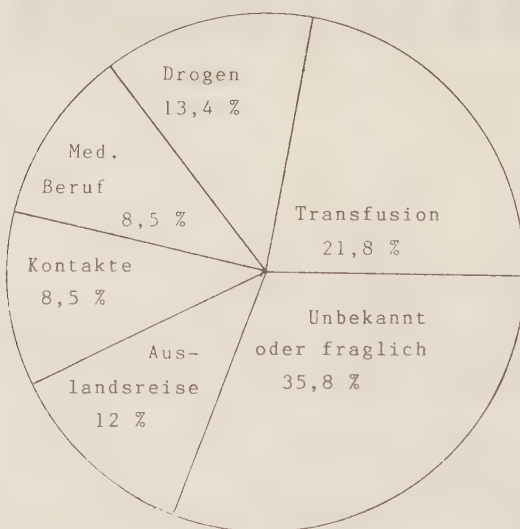


Abb. 3.6.: Verteilung der wichtigsten möglichen Übertragungswege

Bei 64 % der Patienten war somit ein mehr oder weniger sicherer Übertragungsweg erkennbar. Als wirklich gesichert kann zur Zeit wohl nur die Übertragung durch Blut oder Blutprodukte gelten, also Transfusionen und Nadelstichverletzungen (bei medizinischem Personal oder Drogenabhängigen). Inwieweit die Erkrankung durch sonstige Kontakte übertragen oder im Ausland erworben wird, ist ohne Erregernachweis kaum sicher feststellbar. Es ist aber auffällig, daß immerhin 12 % der Patienten Reisen in Länder der 3. Welt unternommen hatten, und 8,5 % Kontakte zu anderen Hepatitis-kranken hatten.

Im Folgenden sollen noch einige detaillierte Angaben zu den einzelnen Übertragungswegen und Patienten gemacht werden.

Bluttransfusionen

Es wurde untersucht, warum die Bluttransfusionen bei den 31 Patienten nötig geworden waren. Folgende Gründe wurden gefunden:

Operationen:

- Aortocoronarer Bypass	5 Patienten
- Herzklappenoperation	4 "
- Transurethrale Prostataresektion	2 "
- Polamputation an der Niere	1 Patient
- Endoskopische Colonpolypectomie	1 "
- Pankreasschwanznekrosektomie	1 "
- Leberlappenresektion	1 "
- Schrittmacherimplantation	1 "
- Ileo-femorale Bypass	1 "

Gynäkologische Gründe:

- Hysterektomie post partum	1 Patientin
- Blutung nach Interruptio	1 "
- Abrasio, Portioplastik	1 "
- Blutung post partum	1 "

Unfälle:

- Femurschaftfraktur	2 Patienten
- Polytrauma	1 Patient

Blutungen:

- Blutung nach Marcumareinnahme	2 Patienten
- Gastrointestinale Blutungen	2 "
- Blutung bei Hämophilie	1 Patient

Sonstiges:

- Suizidversuch	1 Patient
- Anämie bei Neoplasma	1 "

Drogen

Die meisten von den 19 Patienten mit Drogenanamnese hatten Drogen auch gespritzt, nur wenige hatten ausschließlich geraucht. Gerade bei diesem Punkt muß allerdings damit gerechnet werden, daß von den Patienten nicht immer wahrheitsgemäß geantwortet wurde. Unter diesem Vorbehalt ergibt sich folgendes Bild:

- Intravenöser Heroinabusus	13 Patienten
- Verschiedene Drogen, im einzelnen nicht bekannt	2 "
- Heroin nur geschnupft	1 Patient
- Nur Haschisch	1 "
- Kokain parenteral	1 "
- Drogenabusus verneint, aber starker Verdacht	1 "

Berufliche Exposition

12 Patienten (8,5 %) hatten einen Beruf, bei dem es häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung zu Kontakten mit Blut oder mit Hepatitiskranken kommt.

Folgende Berufe waren vertreten:

- Krankenschwester	5 Patientinnen
- Stationshilfe	1 Patientin
- Zahntechnikerin	1 "
- Kinderpflegerin	1 "
- MTA	1 "
- Zahnarzthelferin	1 "
- Arzt	1 Patient
- Sachbearbeiter bei Endoskopiefirma	1 "

Reisen in Länder mit hygienisch niedrigem Standard

17 Patienten (12 %) hatten eine Reise in Länder der 3. Welt unternommen, in denen der hygienische Standard sehr viel niedriger liegt als bei uns.

Folgende Länder wurden bereist:

Asien

- Vorderer Orient	2 Patienten
- Südostasien	4 "
- Indien, Sri Lanka	4 "

Afrika

- Seychellen	1 Patient
- Kenia	1 "
- Tansania	1 "

Amerika

- Mexiko, Guatemala	1 "
- Equador	1 "

Weltreise	1 "
-----------	-----

Südsee	1 "
--------	-----

Unter unseren Patienten befanden sich auch eine Reihe von Gastarbeitern. Fünf stammten aus Jugoslawien, drei aus der Türkei. Von diesen acht Gastarbeitern hatten sich drei in den letzten 6 Monaten vor Erkrankungsbeginn in ihren Heimatländern aufgehalten.

Kontakte

12 Patienten (8,5 %) gaben Kontakte zu anderen Hepatitiskranken an. In den meisten Fällen ist leider nicht bekannt, wie intensiv diese Kontakte waren.

Folgende Arten von Kontakten wurden gefunden:

- Im Freundeskreis	4 Patienten
- Im weiteren Bekanntenkreis	3 "
- Beruflich	2 "
- Familiär	1 "
- Nicht angegeben	2 "

Fragebogen

Der Anteil von 36 % unklaren bzw. fraglichen Fällen ist relativ hoch. Deshalb wurde die Vorgeschichte der Patienten mit Hilfe des Fragebogens noch genauer nach weiteren Infektionsquellen untersucht.

Eine exakte Auswertung des Fragebogens erwies sich jedoch als schwieriger, wie ursprünglich angenommen. Ein Teil der Fragebogen wurde nur unvollständig ausgefüllt, manchmal fanden sich ganz offensichtliche Widersprüche im Fragebogen selbst, oder auch zwischen Fragebogen und Krankengeschichte.

Es ist dies sicher auch darauf zurückzuführen, daß die Erkrankung samt Vorgeschichte bis zu vier Jahre zurücklag, und manches den Patienten nicht mehr richtig in Erinnerung war. Möglicherweise wurde auch die eine oder andere Frage falsch aufgefaßt.

Um nicht eindeutige Ungenauigkeiten und Widersprüche aus dem Fragebogen übernehmen zu müssen, wurde folgendes Vorgehen gewählt:

1. Wenn die Frage "Waren Sie in ärztlicher Behandlung?" bejaht und die Erkrankungsart angegeben wurde, wurde angenommen, daß der Patient zumindest beim niedergelassenen Arzt war, auch wenn die diesbezügliche Frage nicht bejaht wurde.
2. Wenn die Frage "Sind Sie operiert worden?" bejaht wurde, wurde angenommen, daß der Patient sich auch im Krankenhaus befand, und Spritzen oder Infusionen bekommen hat, auch wenn diese Fragen nicht bejaht wurden.
3. Wenn sich zwischen Anamnese und ausgefülltem Fragebogen Widersprüche fanden, wurde je nach Einzelfall die wahrscheinlichere Angabe übernommen.

Tabelle 3.9. gibt eine Übersicht, wieviele Patienten die jeweiligen Punkte bejaht hatten.

Punkt im Fragebogen	Anzahl der Patienten	
	n	%
Zahnarzt	25	17,6
Niedergelassener Arzt	52	36,6
Krankenhaus	43	30,3
Operationen	42	29,6
Spritzen	65	45,8
Transfusionen	31	21,8
Mittelmeerreise	16	11,3
Überseereise	17	12,0
Kontakt zu Hepatitiskranken	12	8,5
Drogenabusus	19	13,4
Drogenabusus parenteral	16	11,3
Verzehr von Schalentieren	11	7,8
Hand- und Fußpflege	6	4,2
Medizinischer Beruf	12	8,5
Keinerlei Hinweis auf möglichen Übertragungsweg	40	28,2

Tab. 3.9.: Ergebnisse des Fragebogens

Da bei den meisten Patienten Mehrfachnennungen vorkamen, wurden auch verschiedene Zusammenhänge untersucht. Bei Mehrfachnennungen haben die einzelnen Punkte oft eine ganz andere Wertigkeit als bei Einfachnennungen. So wird man bei einem Patienten, der im Fragebogen eine Herzoperation mit 10 Blutkonserven und zusätzlich einen Zahnarztbesuch angibt, den Zahnarztbesuch kaum für die Übertragung der Hepatitis verantwortlich machen.

In der folgenden Tabelle 3.10. soll deshalb ein Überblick über zwei Dinge gegeben werden.

1. Wie häufig bestimmte Punkte als einzige im Fragebogen bejaht wurden.
2. Wie häufig bestimmte Kombinationen gefunden wurden, die beide ein Hepatitisrisiko beinhalten.

Punkte im Fragebogen	Patienten	
	n	%
In ärztlicher Behandlung:		
- Nur beim Zahnarzt	4	2,8
- Nur beim niedergelassenen Arzt	1	0,7
- Einschließlich Behandlung mit Spritzen	35	24,7
- Ohne Spritzen	23	16,2
- Ohne Transfusionen	61	43,0
- Ohne zusätzliche Hinweise auf andere Übertragungswege (wie Drogen, Überseeaufenthalt etc.)	43	30,3
Mittelmeer + Schalentiere	3	2,1
Mittelmehr ohne Schalentiere	13	9,2
Übersee + Schalentiere	3	2,1
Übersee ohne Schalentiere	13	9,2
Nur Schalentiere	5	3,5
Kontakt + Drogen	2	1,4
Kontakt ohne Drogen	10	7,0
Drogen ohne Kontakt	17	12,0

Tab. 3.10.: Häufigkeit von bestimmten Einfach- und Mehrfachnennungen

Zahnarzt bzw. niedergelassener Arzt

Da angenommen wurde, daß bei der Übertragung ähnliche Wege wie bei der Hepatitis B möglich sind, wurde nach Arzt- und Zahnarztbesuchen gefragt. 17,6 % bzw. 36,6 % der Patienten hatten einen Zahnarzt oder Arztbesuch in den letzten sechs Monaten vor Erkrankungsbeginn, aber nur bei 2,8 % bzw. 0,7 % war dies der einzige Fragebogenpunkt, der bejaht wurde. "Nur Zahnarzt" wurde zwar viermal häufiger angegeben, als "Nur Arzt", jedoch können diese Zahlen aufgrund der wenigen Fälle und der manchmal unkorrekten Fragebogenantworten nur unter Vorbehalten interpretiert werden.

Behandlung mit und ohne Spritzen

Etwas mehr Patienten (24,7 %) hatten eine ärztliche Behandlung mit Spritzen als Patienten ohne Spritzen (16,2 %).

Einige der Patienten hatten Spritzen mit Impfungen vor Auslandsreisen, einige wurden operiert, so daß häufig noch andere Risikofaktoren hinzukamen und eine Interpretation der Zahlen ebenfalls sehr schwierig ist.

Gesamte ärztliche Behandlung

Immerhin 43 % aller Patienten hatten eine ärztliche Vorbehandlung ohne Transfusionen 6 Monate vor Hepatitisausbruch, 30 % hatten keine Hinweise auf andere Expositionsmöglichkeiten. Zu diesem Punkt wären noch umfangreiche Untersuchungen mit großen Vergleichskollektiven nötig, um definitive Aussagen machen zu können.

Ausland und Schalentiere

Eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Auslandsreisen und dem Verzehr von rohen Schalentieren ergab, daß in der Mehrzahl der Fälle die Schalentieren für die Übertragung der Hepatitis eher nicht verantwortlich waren. Sowohl bei Mittelmeer- als auch bei Überseereisen fand sich nur bei 23 % der Patienten ein Genuß von Schalentieren in der Anamnese.

Keinerlei Anhaltspunkte für eine mögliche Infektion

Bei insgesamt 28 % der Patienten (davon 26 % mit ausgefülltem Fragebogen) ließen sich in der Anamnese keinerlei Hinweise auf eine mögliche Infektionsquelle finden.

Bei einem so hohen Prozentsatz sporadischer Fälle liegt die Annahme nahe, daß die NANB Hepatitis auch auf nicht-parenteralen Wegen übertragen werden kann.

3.6. Inkubationszeit

Die Angabe über die Inkubationszeit schwanken in der Literatur sehr stark (s. Kapitel 4.6.), deshalb erschien es interessant und wichtig, diese Werte auch bei unseren Patienten zu untersuchen.

Es wurde versucht, die Inkubationszeit möglichst exakt zu bestimmen, was in einer retrospektiven Studie jedoch schwierig ist. Verwertbar waren nur die Daten der Patienten mit PTH, da bei den anderen der Infektionszeitpunkt kaum feststellbar ist.

Von den 31 Patienten mit PTH war bei 18 das Transfusions- (und damit auch das höchstwahrscheinliche Infektions)datum genau bekannt. Bei weiteren 10 war dieses Infektionsdatum nur annäherungsweise (durch Mittelwertbildung) zu bestimmen, und zwar aus verschiedenen Gründen:

1. Manche Patienten hatten an verschiedenen Tagen Blut bekommen.
2. Bei manchen Patienten war in der Anamnese nur ein ungenauer Transfusionszeitpunkt angegeben.

Die Daten von den restlichen drei Patienten waren nicht zu verwerten.

Noch schwieriger war es, den Erkrankungszeitpunkt festzulegen. Um einen einheitlichen Bezugspunkt zu haben, wurde das Datum der stationären Aufnahme gewählt. In den meisten Fällen muß also davon ausgegangen werden, daß die Erkrankung schon früher begonnen hat, und die tatsächliche Inkubationszeit somit etwas kürzer ist.

Abbildung 3.7. und Tabelle 3.11. zeigen die Ergebnisse.

Tage	Datum sicher n	Datum:Mittelwert n	Gesamt n
10-29	2	0	2
30-49	4	3	7
50-69	9	3	12
70-89	2	2	4
110-129	0	1	0
130-149	0	1	0
170-189	1	0	1

Tab.3.11: Inkubationszeiten

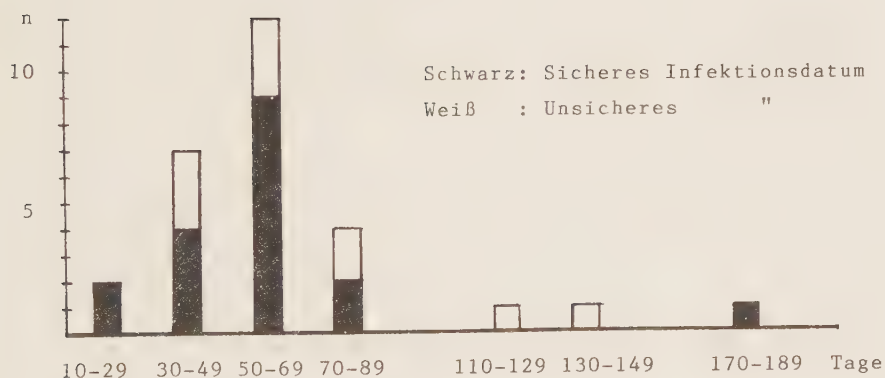


Abb. 3.7.: Inkubationszeiten

Bei den 18 Patienten mit sicherem Infektionsdatum liegen 17 im Bereich von 10-89 Tagen, mit einem Mittelwert von 53 Tagen, das entspricht 7,5 Wochen. Ein Patient hat mit 183 Tagen (26 Wochen) eine außerordentlich lange Inkubationszeit. Hier ist fraglich, ob überhaupt ein Zusammenhang zwischen Transfusion und Hepatitis besteht. Allerdings sind Fälle mit so extrem langer Inkubationszeit auch in der Literatur beschrieben. Mit diesem Patienten ergibt sich ein Mittelwert von 59,6 Tagen (8,5 Wochen). Bei den 10 Patienten mit unsicherem Infektionszeitpunkt schwanken die Werte stärker, von 42- 142 Tagen, mit einem Mittelwert von 73,6 Tagen (10,5 Wochen). Interessanterweise liegen bei zwei dieser Patienten die Werte auf alle Fälle über 100 Tagen, so daß auch der andere Wert von 183 Tagen nicht mehr so extrem erscheint.

3.7. Chronizität

Es ist bekannt, daß die NANB Hepatitis häufiger in ein chronisches Stadium übergeht als die anderen Hepatitiden. Um die Chronizität bei unseren Patienten exakt bestimmen zu können, wäre es nötig gewesen, die Patienten hereinzubestellen. Deshalb wurden die Patienten im Fragebogen nach der Höhe von Transaminasen und Bilirubin sowie nach dem subjektiven Befinden gefragt. Die Ergebnisse sind der Tabelle 3.12. zu entnehmen.

Werte	1979		1980		1981		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	15	53,6	21	55,3	13	52	49	53,9
Erhöht	11	39,3	6	15,8	7	28	24	26,4
Unklar	2	7,1	9	23,7	5	20	16	17,6
Verstorben			2				2	2,2

Tab. 3.12: Häufigkeit von chronischen Verläufen

26,4 %, also etwa ein Viertel aller Patienten, hatten 1982 noch erhöhte Transaminasen oder Bilirubin. Wenn man davon ausgeht, daß von den Patienten, die ihre Werte nicht wußten (17,6 %), ebenfalls ein Viertel erhöhte Werte hat, so kommt man auf einen Anteil von ca. 30 %.

Erstaunlicherweise ist 1979 der Anteil der Patienten mit erhöhten Werten am größten. Bei diesen Patienten hatten sich also auch nach drei Jahren die Werte nicht normalisiert.

In der Literatur finden sich Beobachtungen, daß die Patienten mit Bluttransfusionen häufiger eine chronische Hepatitis entwickeln als sporadische Fälle (s. Kapitel 1.5.5.)

Diese Annahme wurde auch bei unseren Patienten untersucht. Es ergaben sich folgende Werte:

- Posttransfusionshepatitis: 10 Patienten 41,3 %
- Sporadische Hepatitis : 14 Patienten 58,3 %
- Zusammen : 24 Patienten mit erhöhten Werten

Der Anteil der Patienten mit PTH an allen Patienten beträgt 21,6 %, ihr Anteil an den Patienten mit chronischer Hepatitis jedoch 41,3 %, ist also fast doppelt so hoch.

Somit kommt auch bei unseren Patienten eine chronische Hepatitis nach Bluttransfusionen häufiger vor als bei sporadischen Formen.

3.8. Todesfälle

Drei Patienten (2,1 %) hatten eine fulminante Hepatitis, an der sie verstarben. Es handelte sich um:

- Mann, 68 Jahre mit Posttransfusionshepatitis
- Frau, 44 Jahre mit Sporadischer Hepatitis
- Frau, 19 Jahre mit wahrscheinlicher Berufserkrankung (Zahn-
 arzthelferin)

Drei weitere Patienten waren bis 1982 verstorben, jedoch nicht an den Folgen der Lebererkrankung. Alle drei hatten Malignome.

3.9. Häufigkeit von früheren Hepatitiden

Zum Schluß wurde noch der Frage nachgegangen, wie oft sich bei Patienten mit NANB Hepatitis serologische Marker für durchgemachte frühere Hepatitiden finden lassen. Als Zeichen für eine abgelaufene Hepatitis A wurde es gewertet, wenn Anti HAV IgM+IgG positiv und Anti HAV IgM negativ war. Als Zeichen für eine abgelaufene Hepatitis B, wenn anti HBs Ag, anti HBc Ag oder anti HBe Ag positiv waren.

Die Ergebnisse zeigt Tabelle 3.11.:

Hepatitismarker	Patienten	
	n	%
Hepatitis A	55	38,7
- unter 40 Jahre	15	10,6
- über 40 Jahre	40	28,2
Hepatitis B	11	7,8
Hepatitis A + B	14	9,9
Gesamt	80	56,3

Patienten mit Drogenanamnese

Interessanterweise finden sich bei den Patienten mit Drogenanamnese nur wenige mit den Zeichen einer anderen früheren Hepatitis:

- Hepatitis A 1
- Hepatitis B 3
- Hepatitis A+B 2

Zusammen sind dies 31,6 % aller Patienten mit Drogenanamnese, bei denen sich Marker für eine frühere Hepatitis finden ließen. Demgegenüber hatten 68,4 % der Patienten keine Hinweise auf eine frühere Hepatitis.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch mit Beobachtungen in der Literatur, nach denen Drogenabhängige besonders hepatitisgefährdet sind (s. Kapitel 1.4.4.)

4. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen und Diskussion

Im folgenden Abschnitt werden die eigenen Ergebnisse diskutiert und mit den Resultaten von anderen Studien verglichen. Bei diesem Vergleich muß allerdings berücksichtigt werden, daß diese Studien zum Teil von unterschiedlichen Voraussetzungen ausgehen. Dazu gehören zum Beispiel: Einbeziehung von hospitalisierten oder nichthospitalisierten Patienten, hoher Anteil von Drogenabhängigen (vor allem Großstädte), unterschiedliche Ausschuß- und Diagnosekriterien (51). Das folgende Zahlenmaterial muß also vorsichtig interpretiert werden. Da auf der anderen Seite sehr viele Untersuchungen in den Vergleich miteinbezogen wurden, wurde die Wahrscheinlichkeit von Zufallsmomenten verringert. Bei den meisten Punkten lassen sich deutliche Tendenzen und oft erstaunlich große Übereinstimmungen finden.

4.1. Anzahl und Verteilung der gesamten Hepatitisfälle

Tabelle 4.1. auf der folgenden Seite bringt die Ergebnisse von 42 vergleichbaren Untersuchungen aus der ganzen Welt. Angeführt werden die Anzahl aller Hepatitisfälle und die prozentuale Verteilung der drei Hepatitisformen. Einige der Patienten hatten auch andere Erkrankungen, so daß die Summe der Prozentzahlen manchmal weniger als 100 ergibt.

Der Anteil der NANB Hepatitis schwankt in diesen Studien zwischen 2 und 48 %, der Mittelwert beträgt 21,6 %. Das Ergebnis der eigenen Untersuchungen entspricht mit 20 % ziemlich genau diesem Wert.

Die Schwankungsbreite des NANB Hepatitis Anteils ist in allen Arbeiten etwas geringer als diejenige für Hepatitis A und B:

- | | | | |
|---------------|-----------|--------------------|------|
| - NANBH | : 2-48 % | maximale Differenz | 46 % |
| - Hepatitis A | : 10-73 % | " | 63 % |
| - Hepatitis B | : 12-80 % | " | 68 % |

Da die NANB Hepatitis sehr häufig asymptomatisch verläuft, ist insgesamt anzunehmen, daß ihr wirklicher Anteil eher noch höher liegt (176).

Autor	Land	Jahr	Zahl n	HA %	HB %	NANB %
Alter et al. (11)	USA	1982	295	10	48	42
Altorfer et al. (13)	Schweiz	1981	117	32	43	25
Bamber et al. (20)	Großbritann.	1983	172	51	34	13
Belabbes et al. (25)	Algerien	1984	41	?	?	29
Berg et al. (26)	BRD, Tübingen	1980	288	23	67	10
Bortolotti et al. (29)	Italien	1982	332	22	59	15
Bruguera et al. (33)	Spanien	1982	163	15	39	35
Carreda et al. (36)	Italien	1981	541	19	59	22
Dienstag et al. (48)	USA	1977	417	25	50	25
Farrow et al. (54)	Großbritann.	1981	368	58	27	13
Fiaccadori et al. (62)	Italien	1980	293	21	68	22
Franchis et al. (65)	Italien	1980	80	18	54	28
Francis et al. (66)	USA	1984	800	41	33	26
Furuta (z.b.155)	Japan	1980	108	21	32	47
Fröland et al. (68)	Norwegen	1982	296	17	70	13
Gerety (76)	USA	1982	295	10	48	42
Goldwater et al. (79)	Neuseeland	1982	94	23	27	26
Gust (81)	Australien	71-80	4770	42	39	19
Intonazzo et al. (94)	Italien	1983	407	73	18	9
Kasza et al. (98)	Rumänien	1984	95	33	33	33
Koff et al. (108)	Brasilien	1982	295	62	21	17
Kommerell (110)	BRD, Heidelb.	1982	?	13	70	17
Kryger et al. (113)	Dänemark	1980	73	37	59	14
Kryger et al. (115)	Dänemark	1983	1020	?	?	15
Liaw (z.b.24)	Taiwan	1982	109	?	?	28
Locarnini et al. (124)	Australien	1976	82	43	38	19
Mathiesen et al. (131)	Dänemark	1979	115	57	34	6
Mathiesen et al. (132)	Griechenland	1980	216	10	76	14
Milicua et al. (138)	Spanien	1981	100	33	51	14
Müller et al. (141)	BRD, Hannover	1978	329	17	64	19
Müller et al. (142)	BRD	1979	1368	20	56	24
Müller et al. (144)	BRD	1983	3229	?	?	25
Norkrans et al. (148)	Schweden	1978	149	27	57	16
Norkrans et al. (149)	Schweden	1979	480	22	62	13
Papaevangelou et al.(157)	Griechenland	1979	222	11	80	9
Porres et al. (162)	Spanien	1984	80	14	61	25
Richer et al. (176)	Kanada	1982	456	25	62	13
Shalit et al. (183)	Israel	1982	172	71	12	15
Suzuki (z.b.155)	Japan	1979	90	19	33	48
Villarejos (215)	Costa Rica	1981	1284	73	25	2
Xin-ce et al. (222)	China	1983	28 PTH	?	86	14
Yano (z.b.155)	Japan	1979	167	12	43	46

Tab. 4.1.: Anzahl und Verteilung der Hepatitisfälle nach verschiedenen Autoren

In den skandinavischen Ländern ist der NANB Hepatitis Anteil generell geringer als im Durchschnitt der anderen Länder, er liegt zwischen 6 und 16 %. Den niedrigen Anteil von 6 % führt Mathiesen zum Teil auf die höhere Hepatitis A Rate zurück. In südlichen Ländern dagegen ist der Anteil an Hepatitis A bei Erwachsenen meist gering, da viele der dortigen Bewohner die Infektion schon im Kindesalter durchmachen.

In Japan ist nach verschiedenen Untersuchungen der Anteil der NANB Hepatitis doppelt so hoch wie in anderen Gebieten (46%) (155). Oda führt dies auf den relativ niedrigen Anteil der Hepatitis B zurück (3040 %); daraus ergibt sich automatisch eine höhere NANB Hepatitis Rate.

In südlichen Ländern ist zum Teil der NANB Hepatitis Anteil sehr gering, zum Teil aber auch durchschnittlich oder sogar überdurchschnittlich hoch. Es ergibt sich somit kein einheitliches Bild für den relativen Anteil der NANB Hepatitis in diesen Ländern.

In Taiwan haben im Alter von 20 Jahren 100 % der Bevölkerung serologische Marker für eine abgelaufene Hepatitis A, 85-90 % für eine abgelaufene Hepatitis B. Da jedoch auch bei den Erwachsenen häufig Hepatitiden auftreten, wird von Beasley et al. angenommen, daß es sich dabei meist um NANB Hepatitis handelt (24).

Die hohe Rate der Hepatitis B bei Erwachsenen in Griechenland führt Papaevangelou darauf zurück, daß dort die HBs Ag Träger-Rate sehr hoch ist, und daß die Durchseuchung mit Hepatitis A meist schon in der Kindheit stattfindet (157, 158).

Den hohen Anteil von 42 % in der Untersuchung von Alter führt dieser darauf zurück, daß vor allem ambulante Patienten erfaßt wurden. Vielleicht spiegelt diese Zahl die wahren Verhältnisse besser wieder, als wenn nur stationäre Patienten erfaßt worden wären (11).

Die Daten von Francis (aus den USA) stammen aus 5 verschiedenen Bezirken, wobei der Anteil der drei Hepatitisformen jeweils unterschiedlich ist. Dies ist vor allem bedingt durch eine unterschiedliche Inzidenz der Hepatitis A. Deren Häufigkeit variiert bis zum 8fachen, die Häufigkeit von Hepatitis B und NANB Hepatitis jeweils nur bis zum 2fachen (66).

Die Ergebnisse all dieser Untersuchungen sprechen im Großen und Ganzen für eine ubiquitäre, von klimatischen Verhältnissen weit-

gehend unabhängige Verbreitung des Virus. Schlußfolgerungen über die absolute Häufigkeit der NANB Hepatitis können aus den vorliegenden Arbeiten allerdings nicht gezogen werden. Da der relative Anteil immer abhängig ist von der Häufigkeit der Hepatitis A und B, läßt sich auch kaum sagen, ob die NANB Hepatitis in bestimmten Ländern bevorzugt auftritt.

4.2. Geschlechtsverteilung

Tabelle 4.2. bringt die Ergebnisse verschiedener Autoren zur Geschlechtsverteilung der Patienten mit NANB Hepatitis.

Autor	Zahl n	Männer: Frauen
Alter et al. (11)	123	2 : 1
Bamber et al. (20)	22	3,3 : 1
Bortolotti et al. (29)	50	1,17: 1
Carreda et al. (36)	45	1,65: 1
Dienstag et al. (48)	20	0,43: 1(V.a. Frauen über 45)
Farrow et al. (54)	48	1,4 : 1
Francis et al. (66)	800	1 : 1
Fröland et al. (68)	37	1,3 : 1
Gerety (76)	295	2 : 1
Goldwater et al. (79)	25	0,79: 1
Gust (81)	907	1,33: 1
Koff et al. (108)	30	1,14: 1
Kryger et al. (113)	10	1,5 : 1
Mathiesen et al. (131)	7	1,33: 1
Mathiesen et al. (132)	10	1 : 1
Müller et al. (144)	813	Ausgeglichen
Norkrans et al. (149)	63	2,71: 1
Ochs et al. (154)	30	0,43: 1
Richer et al. (176)	60	1 : 1
Shalit et al. (183)	26	1,88: 1
Tandon et al. (204)	152	2 : 1
Villarejos et al. (215)	22	0,22: 1

Tab. 4.2.: Geschlechtsverteilung in verschiedenen Untersuchungen

In den meisten Arbeiten wurde ein höherer Anteil von Männern gefunden, zum Teil mehr als doppelt so hoch:

- 16 Arbeiten: Mehr Männer als Frauen
- 4 Arbeiten: Mehr Frauen als Männer
- 3 Arbeiten: Gleicher Anteil

In den eigenen Untersuchungen konnten keine Unterschiede gefunden werden (Verhältnis 1:1). Zum gleichen Ergebnis kamen Francis (66) und Müller (144), die beide große Fallzahlen untersuchten.

Die meisten Autoren hatten nur recht geringe Fallzahlen, so daß die Geschlechtsverteilung nicht unwesentlich von Zufällen bestimmt wurde.

Villarejos zitiert Dienstag, und meint, daß die Bevorzugung von Frauen um die 30 ein Charakteristikum der Infektion sein könnte (214). Dies steht aber im Widerspruch zu den Ergebnissen fast aller anderen Autoren.

Alter führt die größere Häufigkeit junger Männer vor allem auf den häufigeren Drogengebrauch in dieser Gruppe zurück (11).

Bei einer Infektionskrankheit, die offenbar auf verschiedenen Wegen erworben werden kann, müßte eine etwa gleichmäßige Geschlechterverteilung angenommen werden. Von den meisten Autoren wurden leider keine stichhaltigen Gründe für die unterschiedlichen Verteilungen genannt. Sicherlich spielen hier neben epidemiologischen auch immunologische Unterschiede eine Rolle.

4.3. Altersverteilung

Tabelle 4.3. bringt Angaben zur Altersverteilung bei Patienten mit NANB Hepatitis. Zum Teil wurde leider nur das Durchschnittsalter angegeben, das nicht sehr aussagekräftig ist.

Autor	Zahl n	Alter(1)	Spanne (2)	Altersverteilung
Alter et al. (11)	123	29,6	16-78	70 % bis 30 Jahre
Bamber et al. (20)	22			über 70% 15-29 J
Bortolotti et al. (29)	50			Gipfel bei 20 J
Carreda et al. (36)	121	39	15-73	Kein Gipfel
Farrow et al. (54)	48			50 % 20-30 Jahre
Francis et al. (66)	800			0-14 J 4 % 30-44 J 19 % > 45 J 20 %
Fröland et al. (68)	37	32	16-69	
Gerety (76)	295	19,6	16-78	
Goldwater et al. (79)	25	39		
Gust (81)	907			71 % 15-29 J
Koff et al. (108)	30	30	8-52	32 % unter 13 J
Kryger et al. (113)	10	28	18-40	
Mathiesen et al. (131)	7			Gleichmäßig
Mathiesen et al. (132)	10	44,7		
Müller et al. (142)	325			Gleichm., kaum Kinder
Müller et al. (144)	813			Gleichmäßig
Norkrans et al. (149)	63			66 % unter 30 J
Papaevangelou et al. (157)	7	40		
Shalit et al. (183)	26	29		
Tandon et al. (204)	152			V.a. 15-40 J, 3% < 12 J
Villarejos et al. (215)	22			Gipfel bei 20-30 jähr. Frauen

(1) Durchschnittsalter in Jahren

(2) Altersspanne in Jahren

Tab. 4.3.: Altersverteilung in verschiedenen Untersuchungen

Zu einigen dieser Untersuchungen wäre zu sagen, daß die Fallzahlen viel zu klein sind, um aussagekräftige Schlüsse daraus ziehen zu können.

Neun von 21 Autoren fanden eine deutliche Häufung der Erkrankung bei jüngeren Erwachsenen unter 30 Jahren. Ein deutlicher Gipfel in der Gruppe der 20-29jährigen war auch das Ergebnis der eigenen Untersuchungen. Im Widerspruch dazu stehen die Resultate von drei anderen Berichterstatlern, die eine gleichmäßig Altersverteilung fanden, darunter auch Müller et al. (142, 144). Da diese immerhin 813 Patienten untersucht hatten, kann man davon ausgehen, daß Zufallsmomente weitgehend eliminiert sind.

Ein Teil der Erkrankungen in der Altersgruppe der 20-30jährigen ist darauf zurückzuführen, daß Drogensüchtige hauptsächlich dieser Gruppe angehören. Auch Alter erklärt den hohen Anteil junger Männer vor allem durch die Zahl der Drogenabhängigen (11). Daraus ließe sich auch eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von Müller und anderer Autoren ableiten. Bei Müller et al. ist der Anteil der Drogenabhängigen mit 3 % sehr gering, so daß dadurch bei ihm in den jüngeren Altersgruppen vergleichsweise wenige Patienten zu finden sind.

Wie aus den eigenen Untersuchungen hervorgeht, ist der Altersgipfel bei jüngeren Erwachsenen durch den Drogenkonsum alleine allerdings nicht zu erklären. Eine mögliche Antwort wäre, daß die Durchseuchung stärker im jüngeren Erwachsenenalter stattfindet, und viele Ältere bereits immun sind.

Auffällig ist in diesem Zusammenhang das Ergebnis von Koff, der in 32 % der Fälle Kinder unter 13 Jahren fand. Er selbst hält diese Zahl allerdings eher für gering, da bei der Hepatitis A der entsprechende Altersanteil gar bei 80 % liegt (108). Diese Zahlen sind also wahrscheinlich auf epidemiologische Besonderheiten in Brasilien zurückzuführen.

4.4. Jahreszeitliche Verteilung

Die jahreszeitliche Verteilung der Erkrankungen wurde leider nur von ganz wenigen Autoren untersucht. Davon wurde dreimal keine Häufung, einmal eine Häufung in den Herbstmonaten gefunden:

- Alter et al. (11) : Gleichmäßige Verteilung
- Francis et al. (66) : Gleichmäßige Verteilung
- Müller et al. (142) : Gleichmäßige Verteilung
- Ochs et al. (154) : Häufung in den Monaten September bis
November (50 %)

In den eigenen Untersuchungen konnten etwas mehr Erkrankungen in den Winter- und Frühjahrsmonaten festgestellt werden. Insgesamt sind die Schwankungen aber gering, und epidemieartige Häufungen lassen sich nicht feststellen.

4.5. Mögliche Übertragungswege

Tabelle 4.4. bringt die Ergebnisse von 21 Vergleichsstudien, in denen ebenfalls die Übertragungswege der NANB Hepatitis untersucht wurden.

Autor	Zahl	Trans- fusion %	Drog- en %	Beruf %	Kon- takt %	Aus- land %	Sprit- zen %	Scha- lent. %	Sex. %	Unklar %
Alter et al.(11)	96	12	42	8	16	2	14	33	4	22
Altorfer et al.(13)	30	10	27				30	7	7	30
Bamber et al.(20)	22	9	50		0	14	14	5		14
Berg et al. (26)	29	31	4		21	0				45
Bortolotti ea. (29)	50	30	18	4	0	0				48
Carreda et al.(36)	121	23	40		5	0	12			13
Diensttag et al.(48)	22	18	27		14		5		5	23
Farrow et al.(54)	48	2	0		15		54			29
Fiaccadori ea.(62)	64	27					28			45
Francis et al.(66)	211	12	16	9	12	5	21		4	48
Fröland et al.(68)	37	0	43			30				27
Gerety (76)	295	11	42	6	16			34		
Gust (81)	?		69		5	5				21
Koff et al. (108)	30	17	0		13	0	33			43
Kommerell ea.(110)	?	11	16	8	11	16				37
Kryger et al.(115)	157	1	40		25	17				40
Mathiesen ea.(131)	7	29	29			14				29
Müller et al.(142)	325	13	3	3	0,3	4	20			56
Norkrans ea.(148)	63	11	51	3	2	3	2			29
Shalit et al.(183)	26		4		38		4			54
Villarejos ea.(215)	22	0	0		9		0			91

Tab. 4.4.: Mögliche Übertragungswege nach versch. Untersuchungen

Aus Platzgründen wurden Land und Jahr fortgelassen. S.S. 68
Tab.4.1.

Die Patientenzahlen in vielen dieser Untersuchungen sind so klein, daß oft kaum gültige Aussagen gemacht werden können. Nur neunmal wurden mehr als 50 Patienten untersucht, nur fünfmal mehr als 100. Oft wurden auch nicht alle in Frage kommenden Übertragungswege berücksichtigt.

4.5.1. Bluttransfusionen

Der Anteil der Bluttransfusionen in der Anamnese schwankt zwischen 0 und 31 %, somit liegt der eigene Wert von 22 % genau in diesem Bereich, allerdings eher etwas an der oberen Grenze. Man kann davon ausgehen, daß subklinische, asymptomatische Posttransfusions-NANB Hepatitiden durch routinemäßige Transaminasenkontrollen und genauere Patientenüberwachung häufiger erkannt werden als subklinische sporadische Fälle. Es ist also anzunehmen, daß der tatsächliche Anteil der PTH eher noch niedriger liegt, im Verhältnis zu sicherlich vielen unerkannten sporadischen Fällen (149).

Fröland et al. fanden keine einzige PTH. Dies wird darauf zurückgeführt, daß es in Norwegen keine kommerziellen Spender gibt. Dieses Argument erscheint allerdings nicht befriedigend, da es eine Reihe von anderen Ländern ohne kommerzielle Spender, wohl aber mit PTH gibt.

Eine bessere Erklärung wäre daß die NANB Hepatitis-Trägerrate in Norwegen sehr niedrig ist. Dies würde auch mit dem niedrigen Anteil der PTH in Schweden (4 %) übereinstimmen (148).

So erklären auch Tremolada et al. die hohe NANB-PTH-Häufigkeit in Italien damit, daß es sehr viele unerkannte Träger gibt (208).

4.5.2. Drogenkonsum

Der Anteil der Drogenabhängigen schwankt in den einzelnen Untersuchungen zwischen 0 und 69 %. Das eigene Ergebnis von 13 % liegt in diesem Fall eher im unteren Bereich.

In den skandinavischen Ländern wurden meist sehr hohe Anteile

gefunden (Fröland et al. 43 %, Kryger et al. 30 %, Norkrans et al. 48 bzw. 51 %) (68, 113, 148, 149). Dagegen gab es in Brasilien und Costa Rica überhaupt keine Patienten mit Drogenanamnese. Dazu wäre anzumerken, daß parenteraler Drogenkonsum in Ländern der 3. Welt wohl eine geringere Rolle spielt als in der westlichen Welt. In Costa Rica befanden sich außerdem sehr viele Kinder unter den Patienten.

In den nördlichen Ländern dagegen scheint der Anteil der sporadischen Fälle eher gering zu sein, so daß sich die Hepatitisfälle dann in bestimmten Risikogruppen häufen.

Auffällig ist der hohe Anteil von 69 % Drogenabhängigen, der von Gust in Australien ermittelt wurde (81). Eine Erklärung für diesen Wert wird vom Autor nicht gegeben.

Die in Deutschland gefundenen Prozentzahlen von Berg et al. (4 %) und Müller et al. (3 %) sind sehr niedrig, während die Werte von Kommerell et al. mit 16 % etwa dem eigenen Ergebnis von 13 % entsprechen.

4.5.3. Medizinischer Beruf

Der Anteil von Patienten mit einem medizinischen Beruf wurde leider nur von acht Autoren untersucht. Die Werte streuen von 3 bis 8 %, somit liegt der in der eigenen Studie ermittelte Wert von 8,5 % an der oberen Grenze. Angehörige medizinischer Berufe sind also sicher mehr gefährdet, an einer NANB Hepatitis zu erkranken, als die Durchschnittsbevölkerung. Abgesehen von ganz eindeutigen Nadelstichverletzungen bleibt aber auch hier die Frage offen, auf welchem Weg die Erkrankung erworben wird.

4.5.4. Kontakte zu Personen mit gesicherten Hepatitiden

Der Anteil der bekannten Kontakte reicht von 0 bis 38 %, wobei die 38 % von Shalit et al. (Israel) auffällig sind. Ohne diesen Wert läge der Anteil bei 0 bis 21 %. Der eigene Wert von 8,5 % liegt somit eher im unteren Bereich.

Nach Holland et al. scheint das Erkrankungsrisiko bei Ehegatten etwas höher zu sein. Möglicherweise kommt dies auch durch unbenutzte parenterale Übertragung zustande (gleiche Zahnbürsten, sexuell etc.) (86). In den Haushalten von erkrankten Plasmapheresespendern wurden zwei Fälle von Infektionen weiterer Personen bekannt (82). Sonst wurde über keine derartigen Sekundärfälle berichtet.

Mit Ausnahme von Israel (38 %) ist interessanterweise der Anteil in den südlichen Ländern ("high risk Länder") nicht höher als anderswo. (Brasilien 13 %, Costa Rica 9 %, Italien 0 bzw. 5 %). Dies spricht wieder eher gegen einen nicht-parenteralen Infektionsmodus.

4.5.5. Auslandsaufenthalte in warmen Ländern

In den meisten Vergleichsarbeiten wurde nicht genau definiert, welche Länder unter dem Auslandsbegriff zusammengefaßt wurden (tropische Länder, Mittelmeerländer). Die Verhältniszahlen reichen von 0 bis 30 %, wobei die eigenen Ergebnisse mit 12 % ziemlich genau in der Mitte liegen. Die höchsten Anteile von im Ausland erworbenen Hepatitiden wurden interessanterweise aus skandinavischen Ländern berichtet (68, 113, 131). Dies scheint ein Anzeichen dafür zu sein, daß die allgemeine Durchseuchung in diesen Ländern geringer ist, so daß die Erkrankung im Ausland dann leichter erworben werden kann.

Demgegenüber wurde der Anteil der Auslandsreisen bei Hepatitispatienten aus Ländern mit höherer Hepatitisdurchseuchung (Italien, Brasilien) mit 0 % angegeben (29, 36, 108). Dies ließe sich damit erklären, daß der relative Anteil der im eigenen Land erworbenen Erkrankungen höher ist. Außerdem unternehmen Menschen aus diesen Ländern wohl auch weniger Reisen in andere Länder mit hoher Hepatitisgefährdung.

4.5.6. Operationen, Spritzen, Zahnarztbehandlung

Bei dem Punkt "sonstige parenterale Expositionen" wurde nur von wenigen Untersuchern genau ausgeführt, was darunter alles zu verstehen sei.

Nach Alter et al. waren vorausgegangene chirurgische Eingriffe bei Patienten mit NANB Hepatitis signifikant häufiger als bei einer Kontrollgruppe (13,5 % gegenüber 6,3 %). Nach Zahnarztbehandlung war dagegen die Häufigkeit nicht erhöht (11).

Altorfer et al. fanden unter 30 Patienten mit NANB Hepatitis einen mit einem vorausgegangenen chirurgischen Eingriff und acht mit vorausgegangenen Injektionen (13).

Farrow et al. brachten unter dem Punkt medizinische Behandlung: Impfungen, Spritzen und Zahnbehandlung (55).

Belabbes et al. untersuchten 12 Patienten mit NANB Hepatitis in Algerien. Bei den meisten ließen sich vorausgegangene Injektionen in der Anamnese finden (25).

Die übrigen Autoren brachten keine genauen Angaben. Ihre Zahlen lassen sich deshalb nur unter Vorbehalten vergleichen, die prozentualen Anteile reichen von 2 - 54 %. Eine ärztliche Behandlung mit parenteraler Exposition (Spritzen, Operationen, Zahnarzt) hatten in der eigenen Untersuchung 25 % der Patienten. Inwieweit sich die Hepatitis auf diese Exposition zurückführen läßt, ist im Rahmen dieser Untersuchung nicht zu beantworten. Um sie befriedigend angehen zu können, bräuchte man genauere Daten über Verwendung von Einmalspritzen sowie Sterilisiergewohnheiten. Außerdem müßte zum Vergleich eine Kontrollgruppe mit ähnlicher Exposition, aber ohne Erkrankung an einer NANB Hepatitis einbezogen werden.

Nach einer Untersuchung von Francis et al. konnte in der Vorgeschichte von Patienten mit NANB Hepatitis in 21 % ein Krankenhausaufenthalt in den letzten 6 Monaten vor Hepatitisausbruch gefunden werden. Demgegenüber hatten in einer Vergleichsgruppe von Personen ohne Hepatitis nur 7,5 % einen Krankenhausaufenthalt (66).

4.5.7. Verzehr von rohen Schalentieren

Der Verzehr von Schalentieren wurde nur von vier Autoren berücksichtigt. Der Häufigkeitsbereich war sehr weit gestreut, nämlich von 5 bis 34 %. In der eigenen Untersuchung wurde bei 13 % der Patienten, die gezielt danach befragt wurden, ein derartiger Genuß von Meeresfrüchten gefunden. Allerdings war damit bei den meisten gleichzeitig ein Auslandsaufenthalt verbunden, so daß letztendlich nicht sicher gesagt werden kann, ob die Hepatitis durch die Schalentiere erworben wurde, oder durch allgemein schlechtere hygienische Verhältnisse.

Nach Alter war der Verzehr von Schalentieren bei Patienten mit NANB Hepatitis signifikant häufiger zu finden als bei einer Kontrollgruppe (34 % gegenüber 20 %).

4.5.8. Sexuelle Übertragung

Bei der Frage nach den verschiedenen Übertragungswegen wurde die Sexualität kaum untersucht. Vier Autoren fanden einen Anteil von 3 bis 5 %. In der eigenen Untersuchung wurden aus schon weiter oben erwähnten Gründen im Fragebogen keine Fragen nach sexuellen Gewohnheiten gestellt. Nur bei einem einzigen unserer Patienten war Homosexualität bekannt. Dies entspricht etwa den Ergebnissen der übrigen Untersucher. Aus diesen sehr niedrigen Anteilen kann man schließen, daß der sexuellen Übertragung wenn überhaupt, dann nur eine unbedeutende Rolle zukommt. Dies wird auch von anderen Autoren angenommen (29, 211).

Viliarejos et al. fanden 15 Fälle von NANB Hepatitis bei Frauen im Alter von 20 bis 29 Jahren. Es wurden daraufhin auch deren Sexualpartner untersucht. Dabei wurde kein einziger Fall von NANB Hepatitis gefunden. Auch dies spricht gegen einen sexuellen Übertragungsweg (214).

4.5.9. Keine erkennbare Ursache

Bluttransfusionen sind bei der NANB Hepatitis der einzige Übertragungsweg, der wirklich als gesichert gelten kann. Eine Reihe von weiteren Übertragungswegen gilt als wahrscheinlich, auch wenn sie bis heute nicht bewiesen werden konnten. Darüber hinaus wurden in allen Studien zahlreiche Patienten ohne erkennbaren Übertragungsweg gefunden. Die Zahlen schwanken zwischen 13 und 56 %, wobei der Wert von 13 % etwas aus der Reihe fällt. In 9 Untersuchungen konnte bei 40 % und mehr der Fälle keine Ursache gefunden werden. Den höchsten Anteil hat mit 56 % Müller, der andererseits auch weitaus die meisten Patienten (325) untersucht hat.

Intonazzo et al. fanden bei 35 Patienten weder Transfusionen noch Drogen in der Vorgeschichte (94).

Bei einer Untersuchung in Taiwan wurde bei 77 % der Patienten keine Transfusion in der Anamnese gefunden (24).

Eine Reihe von Autoren stimmen darüber ein, daß bei über 50 % der Patienten keine parenteralen Übertragungswege gefunden werden konnten (51, 78, 122, 144).

In der eigenen Untersuchung konnte bei 28 % der Patienten überhaupt kein Hinweis auf einen Übertragungsweg gefunden werden, bei weiteren 8 % war es fraglich, ob ein Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung bestand (Arztbesuch, Spritzen etc.)

Auf alle Fälle bleibt ein hoher Prozentsatz von Erkrankten, bei denen kein Übertragungsweg gefunden werden kann.

4.6. Inkubationszeit

Die Inkubationszeit wurde grundsätzlich schon in Kapitel 1.4. abgehandelt. In diesem Absatz sollen noch einige Vergleichsaspekte behandelt werden.

Bei 15 Autoren schwankt der Mittelwert der Inkubationszeit zwischen 7 und 105 Tagen (vgl. Tab. S. 29). Diese Schwankungsbreite erscheint enorm groß. Immerhin ergibt sich bei 9 dieser 15 Autoren ein einheitlicheres Bild: Sie ermittelten Durchschnittswerte zwischen 40 und 60 Tagen. In diesem Bereich liegt auch der eigene Wert von 53 Tagen. Trotz der Schwierigkeit, die genaue Inkubationszeit festzulegen, zeigt sich hier eine gute Übereinstimmung.

Insgesamt schwankt die von allen Autoren angegebene Inkubationszeit zwischen 10 und 231 Tagen, bei den eigenen Patienten zwischen 10 und 183 Tagen. Ob bei den extrem langen Zeiten wirklich ein Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung besteht, sei dahingestellt. Es ist aber nicht auszuschließen, daß solche Inkubationszeiten tatsächlich möglich sind.

4.7. Chronizität

Auch dieser Punkt wurde weiter vorne schon einmal besprochen (S. 32 ff).

Bei 27 Autoren lag der Anteil der chronischen Fälle bei Patienten mit NANB Hepatitis zwischen 4 und 71 %. Der Mittelwert all dieser Prozentzahlen beträgt 38 %. In der eigenen Untersuchung liegt der Anteil der chronischen Fälle bei 30 %, also eher niedriger. Allerdings war die Höhe der Transaminasen nicht bei allen Patienten bekannt.

Die große Schwankungsbreite hängt sicherlich auch damit zusammen, daß für die Diagnose der NANB Hepatitis und die Definition der Chronizität nicht immer einheitliche Kriterien verwendet wurden (115). Auf alle Fälle ist insgesamt die Chronizitätsrate sehr hoch - eines der Hauptprobleme der Erkrankung.

4.8. Marker für frühere Hepatitiden

Tabelle 4.6. gibt Auskunft über die Häufigkeit von Markern für frühere Hepatitiden, die von verschiedenen Autoren gefunden wurden.

Autor	Hepatitis A %	Hepatitis B %	HA + HB %
Alter et al.(11)	50	39	?
" (Kontrollgruppe)	48	19	?
Dienstag et al. (48)	70	40	?
Fröland et al. (68)	?	35	?
Goldwater et al. (79)	45	36	12
Kryger et al. (113)	30	10	10

Die einzigen Autoren, die zusätzlich noch eine Kontrollgruppe untersucht hatten, waren Alter et al. Es wurde gefunden, daß Hepatitis B Marker bei Patienten mit NANB Hepatitis signifikant häufiger zu finden sind, während bei der Hepatitis A keine Unterschiede zur Kontrollgruppe bestanden. Es wurde daraus geschlossen, daß bestimmte Risikogruppen ein höheres Risiko sowohl für Hepatitis B als auch für die NANB Hepatitis haben (11).

4.9. Schlußfolgerungen

Der Anteil von Patienten in der eigenen Untersuchung, bei denen keine sichere bzw. nicht einmal eine fragliche Übertragungsur-sache gefunden werden konnte, liegt mit 36 % bzw. 28 % ziemlich hoch. Diese Zahlen stimmen recht gut mit den Ergebnissen anderer Autoren überein.

Der Anteil der Patienten, bei denen eine parenterale Übertragung anzunehmen ist (Transfusion, Drogen, medizinischer Beruf) liegt demgegenüber bei 44 %. Wie weiter oben ausgeführt (S. 76), dürfte die tatsächliche Prozentzahl an Posttransfusionshepatitiden eher

niedriger liegen. Bei über der Hälfte unserer Patienten ist somit ein parenteraler Infektionsmodus nicht zu erkennen. Inwieweit unbemerkte parenterale Übertragungen (Mikroverletzungen etc.) eine Rolle spielen, läßt sich praktisch kaum nachprüfen.

Eine ärztliche oder zahnärztliche Behandlung (ohne Transfusionen) wurde von 43 % der Patienten angegeben. Diese Zahl erscheint auf den ersten Blick hoch, allerdings ist zu bedenken, daß sehr viele Menschen im Laufe eines halben Jahres den Arzt oder Zahnarzt besuchen, ohne an Hepatitis zu erkranken.

Von Bedeutung ist die Frage, auf welche Weise die Blutspender, die die NANB Hepatitis übertragen haben, ihrerseits das Virus erworben haben. Im allgemeinen hatten sie selbst zuvor ja keine Bluttransfusionen erhalten, was ebenfalls für zusätzliche Übertragungswege spricht (86).

Die doch recht häufige Übertragung der Krankheit durch Blut scheinbar gesunder Spender spricht dafür, daß es in der Bevölkerung eine nicht unerhebliche Zahl von unerkannten Trägern gibt (10, 59, 60, 177, 200). Es ist anzunehmen, daß der Erwerb der NANB Hepatitis ohne erkennbare Ursache auf Kontakte mit subklinisch Erkrankten oder chronischen Trägern zurückgeht (11). Ob diese das Virus allerdings parenteral oder nichtparenteral übertragen, bleibt ungewiß.

Auch die Frage, ob es nun einen oder mehrere Erreger gibt, läßt sich im Moment nicht beantworten. Falls es zwei Viren gäbe, von denen eines parenteral, das andere nichtparenteral übertragen wird, so müßte sich eine parenterale bzw. nichtparenterale Infektionskette nachweisen lassen. Dagegen spricht aber eben die Infektion mit Blut von Spendern, in deren Anamnese sich keine parenterale Exposition feststellen läßt. Eher scheint es so, daß das gleiche Virus auf verschiedene Art weiterverbreitet wird.

Aufgrund der eigenen Untersuchungen und der Literatur läßt sich die Annahme, daß die NANB Hepatitis nur parenteral übertragen wird, kaum noch aufrechterhalten. Vieles spricht dafür, daß die Erkrankung auf verschiedenen Wegen verbreitet wird. Viele Fragen bleiben allerdings offen und können im Moment nicht gelöst werden. Eine befriedigende Antwort wird erst möglich sein, wenn der (oder die) Erreger identifiziert sind und serologische Methoden zur Krankheitsdiagnose entwickelt wurden.

Ergänzung:

Nach Fertigstellung dieser Untersuchung erschien noch eine neue Arbeit von Tabor. Er geht darin mit ziemlicher Sicherheit von drei verschiedenen Viren aus: Blut-übertragene, Gerinnungsfaktor-übertragene und Wasser-übertragene. Es gibt allerdings noch keine Möglichkeiten zur serologischen Differenzierung.

Laut Tabor bestehen bei den drei Formen auch deutliche Unterschiede in Bezug auf klinischen Verlauf, Chronizität und Häufigkeit von unerkannten Trägern. Falls diese drei Formen in Zukunft eine Bestätigung finden, würden sich sicher auch eine Reihe von ungelösten Fragen in Bezug auf die Übertragungswege dadurch beantworten lassen.

(Tabor E., The three viruses of non-A- non-B-Hepatitis, Lancet 85 I, 743-745)

In der neuesten Arbeit von R. Müller wird berichtet, daß in einem gemischten klinischen Krankengut die sporadischen Fälle überwiegen. Diese Angabe deckt sich mit unseren Ergebnissen. Er vermutet, daß bei einer großen Zahl dieser Patienten verdeckte parenterale Übertragungswege eine Rolle spielen, jedoch wären auch Kontaktinfektionen denkbar.

(R. Müller, Nicht-A, Nicht-B Hepatitis, Internist 26 (1985), 602-606)

5. Zusammenfassung

Hauptziel der Arbeit war es, mögliche Übertragungswege für die Non-A-Non-B-Hepatitis zu untersuchen, Zusätzlich wurde noch auf einige andere Aspekte der Erkrankung eingegangen, wie Alters- und Geschlechtsverteilung etc.

Es konnten folgende Ergebnisse gefunden werden:

1. In den Jahren 1979-1981 wurden in der IV. Medizinischen Abteilung des Schwabinger Krankenhauses, München, 708 Patienten aufgenommen, die an akuter Virushepatitis erkrankt waren. Darunter befanden sich
 - 261 Patienten mit Hepatitis A (37 %)
 - 305 Patienten mit Hepatitis B (43 %)
 - 142 Patienten mit NANBH (20 %)
2. Die Geschlechtsverteilung der Patienten mit NANB Hepatitis betrug 70 Männer zu 71 Frauen und damit praktisch 1:1.
3. Bei der Altersverteilung zeigte sich ein deutlicher Gipfel in der Gruppe der 20-29jährigen (32 %). Dies konnte zum Teil, aber nicht ausschließlich, damit erklärt werden, daß sich Drogenkonsumenten in dieser Altersgruppe gehäuft finden, und daß bei diesen ein höheres Hepatitisrisiko besteht.
4. Bei der jahreszeitlichen Verteilung zeigte sich eine leichte Häufung in den Winter- und Frühjahrsmonaten (60 % von November bis April, 40 % von Mai bis Oktober).
5. Bei den möglichen Übertragungswegen ergab sich folgendes Bild:

- Bluttransfusionen	22 %
- Drogenkonsum	13 %
- Infektionen bei medizinischem Personal	9 %
- Kontakte mit Hepatitiskranken	9 %
- Infektionen während eines Auslandsaufenthaltes	12 %
- Unbekannt	36 %
6. Zusätzlich wurde ein Fragebogen entworfen und verschickt, der von 91 Patienten (67 %) beantwortet wurde. Es wurde noch einmal detailliert nach Ereignissen in den letzten sechs Monaten vor Krankheitsausbruch gefragt. Nach Auswertung der Fragebogen ergab sich an zusätzlichen Hinweisen:
Ärztliche Behandlung in irgendeiner Weise (ohne Transfusionen) bei 43 % der Patienten.

Keine große Rolle spielten Hand- und Fußpflege mit 7 % und Verzehr von rohen Schalentieren mit 4 %.

7. Bei 26 % der Patienten konnten auch nach genauer Auswertung des Fragebogens keinerlei Hinweise gefunden werden, wo die Erkrankung möglicherweise erworben wurde.
8. Bei 44 % der Patienten wurde die Erkrankung höchstwahrscheinlich parenteral erworben. Bei über 50 % der Patienten ist somit eine parenterale Übertragung nicht nachzuweisen.

Die eigenen Ergebnisse wurden mit den Resultaten zahlreicher anderer Autoren aus den verschiedensten Ländern verglichen. Dabei wurden zwar bei einigen Punkten große Schwankungen gefunden, die teilweise jedoch mit methodischen oder regionalen Unterschieden zu erklären sind. In vielen Fällen ergaben sich aber gute Übereinstimmungen der eigenen Ergebnisse mit den übrigen Werten.

Dieses Ergebnis legt den Schluß nahe, daß es neben der parenteralen Übertragung auch noch andere Infektionswege gibt. Eine sichere Beantwortung der Frage nach den möglichen Übertragungswegen ist allerdings wahrscheinlich erst dann zu erwarten, wenn es gelingt, den Erreger zu identifizieren und nachzuweisen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aach RD, Kahn RA
Post-transfusion hepatitis: current perspectives
Ann Int Med 92 (1980), 539-546
2. Aach RD, Szmunes W, Mosley JW et al.
Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients
N Engl J Med 304 (1981), 989
3. Achord JL
Non-A, Non-B-Hepatitis: Ähnlichkeiten mit der Hepatitis A und B
Extracta Gastroenterologica 10 (1981), 79-87
4. Ahtone J, Francis D, Bradley D and Maynard J
Non-A, Non-B Hepatitis in a nurse after percutaneous needle exposure
Lancet 1980/1, 1142
5. Ajello G, Berlinghieri MT, Bonina MT
Prevalence of Non-A, Non-B Hepatitis in childhood
XIII Annual Meeting of the Italian Association for the study of the liver (Abstract), 1981
6. Albert FW, Schmidt U, Brisam A
Dialysehepatitis
Therapiewoche 28 (1978), 3326-3327
7. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH
The emerging pattern of posttransfusion hepatitis
Am J Med Sci 270 (1975), 329-334
8. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV et al.
Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis
Lancet 1975/2, 838
9. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H
Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis
Lancet 1978/2, 459
10. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV et al.
Donor transaminase and recipient hepatitis: impact on blood transfusion services
JAMA 246 (1981), 630-634
11. Alter HJ, Gerety RJ, Smallwood LA et al.
Sporadic Non-A, Non-B Hepatitis: Frequency and Epidemiology in an Urban U.S. Population
J Infect Dis 145 (1982), 886-893
12. Alter HJ
Characteristics of NANB Viruses
In: Viral Hepatitis. IInd Int Max von Pettenkofer Symposium
Ed: Overby LR, Deinhardt F, Deinhardt J
New York, 1983, 53-56

13. Altorfer J, Roten A, Pirovino M et al.
Non-A, Non-B-Virushepatitis: Häufigkeit, Epidemiologie und Prognose
Schweiz Med Wschr 111 (1981), 799-800
14. Altorfer J, Pirovino M, Bänninger P et al.
Langzeitverlauf der sporadischen Non-A, Non-B-Hepatitis: eine biochemische, immunologische und histologische Verlaufsstudie
Schweiz med Wschr 113 (1983), 485-487
15. Arnold W, Meyer zum Büschenfelde KH
Diagnostische Probleme bei akuten und chronischen Virus-Hepatitis
Kliniker 10 (1981), 762-770
16. Arnold W, Poralla T, Dienes HP
Non-A, Non-B Hepatitis in Man: Serological and morphological aspects
Il fegato 28 (1983), 165-184
17. Arnold W
Serologische und morphologische Befunde bei Hepatitis non-A, non-B
DMW 108 (1983), 1925-1927
18. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS et al.
Evidence for a Virus in Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted via the Fecal-Oral Route
Intervirology 20 (1983), 23-31
19. Bamber M et al.
Short Incubation non-A, non-B hepatitis transmitted by factor VIII concentrates in patients with congenital coagulation disorder
GUT 22 (1981), 854-895
20. Bamber MAY, Thomas HC, Bannister B, Sherlock S
Acute type A, B and non-A, non-B hepatitis in a hospital population in London: clinical and epidemiological features
GUT 24 (1983), 561-564
21. Banský G, Grob J, Joller-Jemelka I
Non-A, Non-B Hepatitis bei chronisch hämodialysierten Patienten
Schweiz med Wschr 114 (1984), 1423-1427
22. Barcena R, Suarez E, Garcia-Hoz F et al.
Post-Transfusion Non-A, Non-B hepatitis: Clinical presentation and secondary chronic liver disease
17. Meeting of the European Association for the Study of the liver, 1982
23. Barcena R, Suarez L, Gil Grande L et al.
Prospective Study of Non-A, Non-B Hepatitis after blood transfusions. Incidence and risk factors
Gastroenterologia y Hepatologia 6 (1983), 1-4

24. Beasley RP, Hwang LY
Non-A, Non-B Hepatitis in Taiwan
In: Viral Hepatitis, IInd Int Max von Pettenkofer Symp
Ed: Overby LR, Deinhardt F, Deinhardt J
New York, 1983, 143-144
25. Belabbes H, Bougermouh A, Khedis A et al.
Aspects epidemiologiques des hépatites virales en Algérie
Medecine & Chirurgie Digestives 12 (1983), 565-568
26. Berg PA, Stromp R, Ewers C et al.
Epidemiologie und Klinik der Non-A, Non-B-Hepatitis
DMW 105 (1980), 751-755
27. Berman M, Alter HJ, Ishak KG et al.
The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis
Ann Int Med 91 (1971), 1-6
28. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich SJ
A "New" Antigen in leukemia Sera
AM Med Assoc 191 (1965), 541-546
29. Bortolotti F, Cadrobbi P, Pornaro E et al.
Epidemiological aspects of acute viral hepatitis in Northern Italy
Scand J Infect Dis 14 (1982), 161-164
30. Bortolotti F, Bertaggia P, Cadrobbi P et al.
Epidemiological Aspects of Acute Viral Hepatitis in Drug Abusers
Infection 10 (1982), 277-279
31. Bosch Ch, Rotthauwe HW, Becker M
Nicht-A, Nicht-B-Hepatitis im Kindesalter
Monatsschr Kinderheilk 130 (1982), 721-725
32. Brotman B, Prince AM, Huima T et al.
Blood-Borne Non-A, Non-B Hepatitis: Lack of Infectivity of Feces from Chimpanzees Infected with a Strain Producing Cytoplasmic Tubular Alterations
J Infect Dis 147 (1983), 535-539
33. Bruguera M, Sanchez-Tapias JM, Caballieria J and Rodes J
Acute Viral Hepatitis, Epidemiological Features of A, B, and Non-A, Non-B Hepatitis
Gastroenterologia y Hepatologia 5 (1982), 237-242
34. Bühring M, Strohm WD, Stille W
Venerischer Infektionsmodus der akuten Virushepatitis
MMW 123 (1981), 1333-1336
35. Burow B
Klinischer Verlauf und Prognose der Virushepatitis C - Prospektive Studie über zwei Jahre
Dt Gesundheitswesen 37 (1982), 60-65

36. Caredda F, Monforte A, Lopez S et al.
Epidemiology of Non-A, Non-B Hepatitis
Lancet 1979/2, 1380
37. Caredda F, D'arminio A, Rossi E et al.
Non-A, Non-B Hepatitis in Milan
Lancet 1981/2, 48
38. Corman G
Ein besonderer Fall von "Non-A-Non-B-Hepatitis"
DMW 106 (1981), 516
39. Cossart YE, Kirsch S, Ismay SL
Post-transfusion hepatitis in Australia
Lancet 1982/1, 208
40. Coursaget P, Maupas P, Dubois F et al.
Hepatitis non A-non B chez 6 malades hemodialysees
Nouv Presse Med 7 (1978), 3515-3519
41. Craske J, Dilling N and Stern D
An outbreak of Hepatitis associated with intravenous
injection of Factor-VIII concentrate
Lancet 1975/2, 221-223
42. Craske J, Spooner RJ, Vandervelde EM
Evidence for at least two types of factor VIII associated
non-B transfusion hepatitis
Lancet 1978/2, 1051-1052
43. Czaja AJ, Davis GL
Hepatitis Non A, Non B
Mayo Clinic Proceedings 57 (1982), 639-652
44. Dane DS, Cameron CH and Briggs M
Virus-like particles in serum of patients with Australia-
Antigen associated Hepatitis
Lancet 1970/1, 695-700
45. Deinhardt F, Frösner G
Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Virushepatitis
Internist 18 (1977), 188-194
46. Deinhardt F
Historical perspectives
In: Non-A, Non-B hepatitis
Ed: Gerety RJ
Academic Press New York, 1981, 1-22
47. Dienes HP
Morphologische Befunde bei experimenteller Hepatitis non-A-
non-B
Leber Magen Darm 14 (1984), 223-231
48. Dienstag JL, Alaama A et al.
Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen-negative
hepatitis
Ann Int Med 87 (1977), 1

49. Dienstag JL, Feinstone SM et al.
Non-A, Non-B Post-Transfusion Hepatitis
Lancet 1977/1, 560-562
50. Dienstag JL, Stevens CE and Szmuness W
The Epidemiology of Non-A, Non-B Hepatitis: Emerging Patterns
In: Non-A, Non-B Hepatitis
Ed: Gerety RJ
Academic Press New York 1981, 119-135
51. Dienstag JL
Non-A, Non-B Hepatitis. I. Recognition, Epidemiology and
Clinical Features
Gastroenterology 85 (1983), 439-462
52. Dienstag JL
Non-A, Non-B Hepatitis. II. Experimental Transmission,
Putative Virus Agents and Markers and Prevention
Gastroenterology 85 (1983), 743-768
53. Eggeling B, Sennekamp J, Brackmann HH, Werner I
Hepatitis bei Hämophilie
Schweiz Med Wschr 104 (1974), 1250-1255
54. Farrow LJ, Stewart JS, Lamb SG et al.
Sporadic non-A, non-B Hepatitis in West-London
Lancet 1979/2, 300
55. Farrow LJ, Stewart JS, Stern H et al.
Non-A, Non-B Hepatitis in West-London
Lancet 1981/2, 982-984
56. Feinmann CV, Berris B, Sinclair JC, Wrobel D
Hepatitis non-A, non-B
Can Med Assoc J 123 (1980), 181-184
57. Feinstone S, Kapikian AZ, Purcell RH
Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a
virus-like antigen associated with acute illness
Science 182 (1973), 1026-1028
58. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH et al.
Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis A
or B
N Engl J Med 292 (1975), 767
59. Feinstone SM, Purcell RH
Non-A, Non-B hepatitis
Ann Rev Med 29 (1978), 359-366
60. Feinstone SM, Purcell RH
Non-A, Non-B Hepatitis
JAMA 240 (1978), 1384-1385
61. Felman YM, Nikitas JA
Sexual transmitted viral hepatitis
NY State J Med 80 (1980), 64-65

62. Fiaccadori F, Ferrari C, Ghinelli F et al.
L'epatite non-A, non-B, rilievi sieroimmunologici,
epidemiologici e clinici
Minerva Med 71 (1980), 1773-1782
63. Fiedler H
Hepatitis "non A, non B" in Nordwestdeutschland
Diagnostik 9 (1976), 545
64. Flenker I
Moderne Aspekte der akuten Virushepatitiden
Med Welt 32 (1981), 82-86
65. De Franchis R, Primignani M, Brioschi L et al.
Acute A, B and non-A-non-B hepatitis. Epidemiological and
clinical study of 80 consecutive cases
Abstracta Gastroenterology 78 (1980), 1304
66. Francis DP, Prendergast TJ, Peterson E et al.
Occurrence of Hepatitis A, B and Non-A, Non-B in the United
States
Am J Med 76 (1984), 69-74
67. Franzen C, Brodersen M, Frösner G et al.
Hepatitis types A, B and non-A, non-B in childhood
Europ J Pediatr 132 (1979), 261-269
68. Fröland SS, Teien AN and Ulstrup JC
Acute non-A, non-B Hepatitis in Norway
Scand J Gastroenterol 17 (1982), 593-599
69. Frösner GG, Deinhardt F
Diagnose und Seroepidemiologie der Virushepatitis
Therapiewoche 30 (1980), 3725-3732
70. Frösner GG, Zachoval R, Frösner HR et al.
Heutiger Stand der aktiven und passiven Hepatitisprophylaxe
Therapiewoche 31 (1981), 4617-4622
71. Frösner GG
Die Aussagekraft serologischer Untersuchungsmethoden bei
Virushepatiden
Med Klinik 77 (1982), 236-245
72. Frösner GG, Franco E
Hepatitis-Diagnostik
MMW 126 (1984), 781-782
73. Galbraith RM, Portmann B, Eddleston ALWF et al.
Chronic liver disease developing after outbreak of HBs Ag-
negative Hepatitis in haemodialysis unit
Lancet 1975/2, 886-889
74. Gerety RJ (Ed)
Non-A, Non-B Hepatitis
Academic Press, New York 1981, 301 S.

75. Gerety RJ and Eyster ME
Hepatitis among Hemophiliacs
In: Non-A, Non-B Hepatitis
Ed: Gerety RJ
Academic Press New York 1981, 97-115
76. Gerety RJ
Epidemiology of Sporadic Non-A, Non-B Hepatitis in the United States
In: Viral Hepatitis, 2nd Int Max von Pettenkofer Symp
Ed: Overby LR, Deinhardt F, Deinhardt J
New York 1983, 145-147
77. Gimson AES, White YS, Eddleston ALW, Williams R
Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type A, B and non-A, non-B
GUT 24 (1983), 1194-1198
78. Gmelin K, Theilmann L
Epidemiologie der Virushepatitis
Therapiewoche 34 (1984), 2226-2238
79. Goldwater PN, Woodfield DG, Anderson RA et al.
Acute Sporadic Non-A, Non-B Hepatitis in an Urban Community in New Zealand
Aust Nz J Med 12 (1982), 268-271
80. Gupta B, Agarwal S and Joshi VV
Maternal/Fetal transmission of HBs Ag negative hepatitis
Lancet 1978/2, 740
81. Gust ID
Epidemiology of Sporadic Hepatitis Non-A, Non-B
In: Viral Hepatitis, IInd Int Max von Pettenkofer Symp
Ed: Overby LR, Deinhardt F, Deinhardt J
New York 1983, 149-150
82. Guyer B, Bradley DW, Bryan JA et al.
Non-A, Non-B Hepatitis among participants in a plasmapheresis stimulation program
J Infect Dis 139 (1979), 634-640
83. Harada H, Aburatani H, Yoshikawa Y et al.
A Case of Non-A, Non-B Posttransfusion Hepatitis having developed Liver Cirrhosis
Acta Hepatologica Japonica 24 (1983), 1026-1031
84. Haugen RK
Hepatitis after the transfusion of frozen red cells and washed red cells
New Engl J Med 301 (1979), 393
85. Holland PV, Bancroft W, Zimmermann H
Posttransfusion viral hepatitis and the TTVS
N Engl J Med 304 (1981), 1033-1035

86. Holland PV, Alter HJ
Non-A, Non-B Viral Hepatitis
Human Pathol 12 (1981), 114-122
87. Holland PV
Strategies to further reduce posttransfusion hepatitis
2nd Int Max von Pettenkofer Symp on Viral Hepatitis, München 1982
88. Hollinger FB, Gitnick GL et al.
Non-A, Non-B Hepatitis transmission in chimpanzees. A project of the transfusion-transmitted viruses study group
Intervirology 10 (1978), 24
89. Hollinger FB, Dolana G, Thomas W et al.
Reduction of infectivity of Hepatitis B virus and a non-A, non-B Hepatitis agent by heat treatment of human antihämophilic factor concentrates
2nd Int Max von Pettenkofer Symp on Viral Hepatitis, München 1982
90. Hoofnagle JH, Gerety RJ, Tabor E et al.
Transmission of non-A, non-B hepatitis
Ann Intern Med 87 (1977), 14
91. Hoofnagle JH
Acute non-A, non-B hepatitis: clinical course and diagnosis
In: Non-A, Non-B hepatitis
Ed: Gerety RJ
Academic Press New York 1981, 23-38
92. Hornbrook MC, Dodd RY, Jacobs P et al.
Reducing the incidence of Non-A, Non-B Post-Transfusion Hepatitis by Testing Donor Blood for Alanine Aminotransferase
N Engl J Med 307 (1982), 1315-1321
93. Hruby MA, Schauf V
Transfusion-related shortincubation hepatitis in hemophilic patients
JAMA 240 (1978), 1355-1357
94. Intonazzo V, Rosa G, Lanza A et al.
Non-A, Non-B Hepatitis in Palermo, Western Sicily
J Med Virology 12 (1983), 247-251
95. Iwarson S
Epidemiology of Sporadic Hepatitis Non-A, Non-B: Summary
In: Viral Hepatitis, IInd Int Max von Pettenkofer Symp
Ed: Overby LR, Deinhardt F, Deinhardt J
New York, 1983, 157-160
96. John IJ, Ninan GT, Rajagopalan MS et al.
Epidemic Hepatitis B caused by commercial human immunoglobulin
Lancet 1979/1, 1074

97. Jones PM
Blood donors with a history of jaundice
Br Med J 285 (1982), 834
98. Kasza L, Sabau M, Makai M, Czedula R
The etiological pattern of acute viral hepatitis in Tirgu Mures area. Prevalence of non-A, non-B-hepatitis.
Viata Medicala 31 (1984), 245-250
99. Katchaki JN, Siem TH, Brouwer R et al.
Post-transfusion non-A, non-B hepatitis in the Netherlands
Brit Med J 281 (1981), 107
100. Katchaki JN, Siem TH, Brouwer R
Non-B Post-Transfusion Hepatitis with Hepatitis B Core Antibodies in Donor Blood
N Engl J Med 307 (1982), 628-629
101. Khuroo MW
Study of an Epidemic of Non-A, Non-B Hepatitis
Am J Med (1980), 818-824
102. Kim HC, Saidi P, Ackley AM et al.
Prevalence of Type B and Non-A, Non-B Hepatitis in Hemophilia: Relationship to Chronic Liver Disease
Gastroenterology 79 (1980), 1159-1164
103. Kiyosawa K, Akahane YM, Nagata A et al.
The Significance of Blood Transfusion in Non-A, Non-B Chronic Liver Disease in Japan
Vox Sanguinis 43 (1982), 45-52
104. Kiyosawa K, Akahane Y, Yamamura N et al.
Infection of sporadic Non-A, Non-B acute Hepatitis from mother to her daughter
Acta Hepatologica Japonica 23 (1982), 165-170
105. Knodell RG, Conrad ME, Dienstag JL et al.
Etiologic spectrum of post-transfusion hepatitis
Gastroenterology 69 (1975), 1278
106. Knodell RG, Conrad ME, Ginsberg AL et al.
Efficacy of prophylactic Gamma-Globulin in preventing Non-A, Non-B Hepatitis
Lancet 1976/1, 557-561
107. Knodell RG, Conrad ME, Ishak KG
Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B posttransfusion hepatitis
Gastroenterology 72 (1977), 902
108. Koff RS, Pannutti CS, Pereira MLG et al.
Hepatitis A and Non-A, Non-B Viral Hepatitis in Sao Paulo, Brazil: Epidemiologic, Clinical and Laboratory Comparisons in Hospitalized Patients

109. Kommerell B
Epidemiologie und Verhütung der Virushepatitis
Therapiewoche 29 (1979), 5365-5375
110. Kommerell B
Non-A, Non-B Hepatitis - Erregernachweis wichtigstes Problem
Klinikerzt 11 (1982), 779-786
111. Koretz RL, Suffin SG, Gitnick GL
Post-Transfusion chronic liver disease
Gastroenterology 71 (1976), 797
112. Krugman S, Giles JP, Hammond J
Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical,
epidemiological and immunological types of infection
JAMA 200 (1967), 365-373
113. Kryger PJ, Aldershvile P, Christoffersen et al.
Acute non-A, non-B hepatitis - clinical, epidemiological and
histological characteristics
Scand J Infect Dis 12 (1980), 165-169
114. Kryger P
Non-A, Non-B hepatitis. Serological, clinical, morphological
and prognostic aspects
Liver 3 (1983), 176-198
115. Kryger P, Christoffersen P, Aldershvile J et al.
The Long-Term Prognosis of Non-Transfusion-Associated Non-A,
Non-B Hepatitis
Scand J Gastroenterol 18 (1983), 519-527
116. Lagerstedt A, Leikola J, Merikallio E et al.
Post-transfusion non-A, non-B hepatitis in Finland: a
prospective study
Scand J clin Lab Invest 42 (1982), 567-570
117. Lane RS
Non-A, Non-B-Hepatitis from intravenous Immunoglobulin
Lancet, 1983/2 , 974-975
118. Lehmann H, Harms D, Niedermayer W and Schlaak M
Non-B Hepatitis bei Hämodialysepatienten
Therapiewoche 28 (1978), 1107-1110
119. Lehmann H
Klinik, Diagnostik und Therapie der Hepatitis non A/non B
Intensivmed Praxis 3 (1981), 69-78
120. Lever AML, Webster ADB, Brown D, Thomas HC
Non-A, Non-B Hepatitis occurring in agammaglobulinaemic
patients after intravenous immunoglobulin
Lancet, 1984 II, 1062-64
121. Liehr H, Seelig R and Seelig HP
Das klinische Bild serologisch einheitlicher Hepatitis non-A,
non-B
Zeitschr Gastroenter 20 (1982), 278-285

122. Liehr H, Seelig R, Seelig HP
Hepatitis non-A, non-B
Z Gastroenter 22 (1984), 129-138
123. Liehr H, Seelig R, Seelig HP
Hepatitis non-A, non-B. Oft als Alkoholzirrhose verkannt?
Medical Tribune 38 (1984), 20-21
124. Locarnini SA, Gust ID, Feriss AA et al.
A prospective study of acute viral hepatitis with particular
reference of hepatitis A
Bull WHO 54 (1976). 199-206
125. Maaz E, Gref C, Hein A, Günther O
Hepatitis-B Erkrankungen bei Patienten und Personal einer
Diabetesabteilung
Dt Gesundh Wesen 34 (1979), 351-356
126. Maier K
Hepatitis - Hepatitisfolgen
Thieme Verl. Stuttgart, 1981, 101 S.
127. Maier KP
Therapie der chronischen Hepatitis non-A-non-B
Leber Magen Darm 14 (1984), 232-235
128. Manns M, Arnold W, Meyer zum Büschenfelde KH
Wertigkeit von Autoantikörpern in der Diagnostik der
Hepatitis non-A-non-B
Leber Magen Darm 14 (1984), 211-215
129. Markus R, Fengler JD, Baumgarten R et al.
Gehäufte Hepatitis-B-Infektionen in einem internistischen
Krankenhaus
Dt Gesundh Wesen 34 (1979), 341-344
130. Markus R, Baumgarten R, Fengler JD and Richter KV
Zur Chronifizierung der Hepatitis non-A, non-B
Dt Z Verdauungs-und Stoffwechselkrankh 42 (1982), 121-128
131. Mathiesen LR, Skinhøj P, Hardt F et al.
Epidemiology and Clinical Characteristics of Acute Hepatitis
Types A, B and Non-A, Non-B
Scand J Gastroent 14 (1979), 849-856
132. Mathiesen LR, Papaevangelou G, Purcell RH et al.
Etiological characterization of hepatitis B surface antigen-
negative hepatitis among adult patients in Athens, Greece
J Clin Microbiol 11 (1980), 297-300
133. Maynard JE and Bradley DW
Transmission of Non-A, Non-B Hepatitis by Blood Products and
Plasma -derivates
In: Non-A, Non-B Hepatitis
Ed: Gerety RJ
Academic Press, New York 1981, 71-94

134. Mehta JM, Banker DD, Kulkarni KV
Non-A, non-B Hepatitis in Bombay City
J Assoc Physicians of India 29 (1981), 797-801
135. Meyer zum Büschenfelde KH
Chronisch verlaufende Non-A, Non-B Hepatitis
DMW 107 (1982), 595-596
136. Meyers JD, Dienstag JL, Purcell RH et al.
Parenterally transmitted non-A, non-B hepatitis
Ann Int Med 87 (1977), 57-59
137. Mery JP, Simon N, Courouce AM
Hepatitis non-A, non-B chez les hemodialysees chroniques, 5
observations
Nouv Presse Med 8 (1979), 3973
138. Milicua JM, Dominguez A, Bueno R et al.
Hepatitis viral aguda: estudio epidemiologico, virologico y
evolutivo de cien casos
Gastroenterologia y Hepatologia 4 (1981), 221-228
139. Mörl M, Chichakli Y
Hepatitis-Virologie im Alter
Moderne Medizin 6 (1978), 916-922
140. Mosley JW, Redeker AG, Feinstone SM
Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute
viral hepatitis
New Engl J Med 296 (1977), 75
141. Müller R, Willers H, Frösner G et al.
The Seroepidemiological Pattern of Acute Viral Hepatitis
Infection 6 (1978), 65-70
142. Müller R, Willers H, Knoke KW et al.
Epidemiologie und Prognose der Hepatitis Non-A, Non-B
DMW 104 (1979), 1471-1474
143. Müller R
Non-A, Non-B Hepatitis: Current Status
Hepato-Gastroenterology 29 (1982), 97-100
144. Müller R, Willers H
Epidemiologie der Hepatitis non-A-non-B
Leber Magen Darm 14 (1984), 197-203
145. Myers TJ, Tembrevilla-Zubiri CL, Klatsky AU et al.
Recurrent Acute Hepatitis Following the Use of Factor VIII
Concentrates
Blood 55 (1980), 748-751
146. Nagata A, Kiyosawa K, Akahane Y et al.
A case of acute non-A, non-B sporadic hepatitis with
evolution of liver cirrhosis on serial histologic follow-up
Gastroenterologia Japonica 17 (1982), 591-595

147. N.N.
Screening of blood donors for non-A, non-B hepatitis
Lancet 1981/2, 73
148. Norkrans G, Frösner G, Hermodsson S et al.
The Epidemiological Pattern of Hepatitis A, B and Non-A,
Non-B in Sweden
Scand J Gastroent 13 (1979), 873-877
149. Norkrans G, Frösner G, Hermodsson S, Iwarson S
Clinical, epidemiological and prognostic aspects of hepatitis
"non-A, non-b" - a comparison with hepatitis A and B
Scand J Infect Dis 11 (1979), 259-264
150. Norkrans G, Nilsson LA, Frösner G et al.
Serum immunoglobulin levels in hepatitis non-A, non-B: A comparison
with hepatitis A and B
Infection 8 (1980), 98-100
151. Norkrans G, Frösner G, Hermodsson S, Iwarson S
Multiple Hepatitis Attacks in Drug Addicts
JAMA 243 (1980), 1056-1058
152. Norkrans G
Epidemiological Aspects of Sporadic Non-A, Non-B Hepatitis
in Europe
In: Viral Hepatitis, 2nd Int Max von Pettenkofer Symp
Ed: Overby LR, Deinhardt F, Deinhardt J
New York 1983, 151-155
153. Nousaria B, Larouze B, Dazza MC et al.
Direct evidence that non-A, non-B hepatitis is a waterborne
disease
Lancet 1984/2, 94
154. Ochs A, Gräter H, Maier KP
Saisonale und Geschlechtsverteilung von Patienten mit
sporadischer und parenteral erworbener, akuter Non-A, Non-B
Hepatitis
Z Gastroent 20 (1982), 483
155. Oda T, Suzuki H
Non-A, Non-B Hepatitis in Japan
In: Non-A, Non-B Hepatitis
Ed: Gerety RJ
Academic Press, New York 1981, 153-166
156. Ohori H, Nagatsuka Y, Kanno A et al.
Two distinct types of non-A, non-B hepatitis in a cardiovascular
surgical unit
J Med Virology 11 (1983), 105-113
157. Papaevangelou G, Decker R, Contoyannis P and Overby
Differential Serodiagnosis of Sporadic Acute Viral Hepatitis
Proc Soc Exp Biol Med (1979), 322-325

158. Papaevangelou G
Non-A, Non-B Hepatitis in Greece
In: Non-A, Non-B Hepatitis
Ed: Gerety RJ
Academic Press, New York 1981
159. Perras ST, Poupard JA, Byrne EB, Nast PR
Lack of Transmission of Hepatitis Non-A, Non-B by CPR
Manikins
New Engl J Med 302 (1980), 118
160. Pfeifer U
Elektronenmikroskopische Befunde bei Hepatitis non-A non-B
Leber Magen Darm 14 (1984), 216-222
161. Popper H
Aktuelle Aspekte der Non-A, Non-B Virushepatitis bei Mensch
und Versuchstier
Neue Aspekte in Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von
Virus-Hepatitis, München 1981
162. Porres JC, Carreno YC, Guio H
Prospective study on type A, type B and non A-non B
hepatitis. Their epidemiological and clinical differences
Rivista Clinica Espanola 174 (1984), 31-34
163. Porst H, Lehmann HU, Schentke KU et al.
Virushepatitis Non-A, Non-B - eine prospektive Studie zum
Chronizitätsrisiko
Deutsches Gesundheitswesen 38 (1983), 1043-1046
164. Preston FE, Trigaer DR, Underwood JCE
Blood Product concentrates and chronic liver disease
Lancet 1982/1, 565
165. Prince AM, Brotmann B, Grady GF et al.
Long incubation post transfusion hepatitis without
serological evidence of exposure to hepatitis B virus
Lancet 1974/2, 241
166. Prince AM
Nature of Non-A, Non-B Hepatitis Viruses
Lancet 1982/1, 1181-1182
167. Purcell RH, Pavri K, Dienes H et al.
Epidemic Non-A, Non-B Hepatitis
Viral Hepatitis, 2nd Int Pettenkofer Symp
Ed: Overby LR, Deinhardt F, Deinhardt J
New York, 1983, 31-33
168. Purcell RH, Rizetto M, Gerin JL
Hepatitis Delta Virus Infection of the Liver
Seminars in Liver Disease 4 (1984), 340-346
169. Rakela J, Redeker AG
Long term follow-up after HBs Ag negative hepatitis
Gastroent 73 (1977), 1241

170. Rakela J, Redeker AG
Chronic Non-A, Non-B Hepatitis
In: Non-A, Non-B Hepatitis
Ed: Gerety RJ
Academic Press, New York 1981, 39-47
171. Realdi G, Alberti A, Rugge M et al.
Long-term follow-up of acute and chronic non-A, non-B post-transfusion hepatitis: evidence of progression to liver cirrhosis
GUT 23 (1982), 270-275
172. Regli P, Joller-Janelka H, Grob PJ
Hepatitisepidemiologie, Kanton Zürich und Umgebung
Schweiz Med Wschr 107 (1977), 769
173. Renger F, Frank KH, Porst H et al.
Klinik, Epidemiologie und Prognose der Virushepatitis C
Dt. Gesundh Wesen 36 (1981), 560-563
174. Renger F, Porst H, Frank KH et al.
Ergebnisse zur Epidemiologie, Klinik, Immunologie und Morphologie der non-A/non-B Hepatitis
Z Ärztl Fortbild 75 (1981), 894-897
175. Resnick RH, Stone K, Antonioli D
Primary Hepatocellular Carcinoma following Non-A, Non-B posttransfusion Hepatitis
Digestive Diseases and Sciences 28 (1983), 908-911
176. Richer G, Chen Y, Huet P
Incidence of Hepatitis non-A, non-B compared with types A and B in hospital patients
Can Med Ass J 127 (1982), 384-386
177. Robinson WS
Non-A, Non-B Hepatitis
In: Principles and Practice of Infectious diseases
Ed: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE
A Wiley Medical Publication, 1979
178. Robinson WS
The Enigma of Non-A, Non-B Hepatitis
J Infect Dis 145 (1982), 387-395
179. Sampliner RE, Woronow DI, Alter MJ et al.
Community-Acquired Non-A, Non-B Hepatitis: Clinical Characteristics and Chronicity
J Med Virology 13 (1984), 125-130
180. Seeff LB, Zimmerman HJ, Wright EC et al.
A randomized, double-blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis
Gastroenterology 72 (1977), 111-121

181. Seidl S
Hepatitis associated with transfusion and substitution
therapy. Roundtable discussion
2nd Int Max von Pettenkofer Symp on Viral Hepatitis, München
1982
182. Seidl S
Blutspender-Screening zur Vermeidung einer Hepatitis-nonA-
nonB
DMW 108 (1983), 123-124
183. Shalit M, Tur-Kaspa R, Adler R et al.
Non-A, Non-B Hepatitis not following transfusion
Israel J Med Sciences 18 (1982), 986-989
184. Shamma's M, Fehali S, Allam C
Fatal, Acute non-A, non-B hepatitis with Confluent Necrosis.
Case Report and Proposal for Diagnostic Work-up
Infection 10 (1982), 165-167
185. Sheen I, Liaw Y, Chu C et al.
Acute Non-A, Non-B Hepatitis: A Clinical and Prognostic
Study
J Formosan Med Assoc 82 (1983), 838-842
186. Shimuzu YK, Feinstone SM, Purcell RH et al.
Ultrastructural Evidence for two agents in experimentally
infected chimpanzees
Science 205 (1979), 197-200
187. Shirachi R, Shiraichi H, Tateda A et al.
Hepatitis "C" antigen in non-A, non-B posttransfusion
hepatitis
Lancet 1978/2, 853
188. Shirakou H, Sato Y, Fujiyama S et al.
A case of non A non B hepatitis associated with aplastic
anemia
Acta Hepatologica Japonica 24 (1983), 1402-1406
189. Simon N
Prevention of Non-A, Non-B Hepatitis in Haemodialysis
Patients by Hepatitis B Immunoglobulin
Lancet 1984/2, 1047
190. Sörensen TIA
Mortality after Acute Hepatitis Type A, B and Non-A, Non-B
in 981 Patients followed up for up to 10 Years
Scand J Gastroenterol 17 (1982), 193-198
191. Spertini O
Demonstration of a single Antigen-Antibody system in 26
Patients with non-A, non-B viral Hepatitis
Lancet 1982/2, 899-903
192. Scheele J, Schricker KTH, Goy RD
Hepatitisrisiko der Fibrinklebung in der Allgemeinchirurgie
Med Welt 32 (1981), 783-788

193. Schmid M
Klinik der Hepatitis non-A-non-B
Leber Magen Darm 14 (1984), 206-210
194. Schrickner KTH, Suszner H
Hepatitisrisiko in Abhängigkeit von der Zahl der
Transfusionseinheiten
Diagnostik 4 (1971), 335-338
195. Stampfli K
Hepatitis bei Hämophilie
Therapeutische Umschau 36 (1979), 322-325
196. Steffen R
Tourist Hepatitis
Brit Med J 1977/2, 1543
197. vande Stouwe RA, Attia AA, Karanas A et al.
Transient Agranulocytosis Associated with Non-A, Non-B
Hepatitis
Gastroenterology 85 (1983), 186-189
198. Tabor E, Gerety RJ, Drucker JA et al.
Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to
chimpanzee
Lancet 1978/1, 463
199. Tabor E, April M, Seeff LB, Gerety RJ
Acute Non-A, Non-B Hepatitis. Prolonged Presence of the
Infectious Agent in Blood
Gastroenterology 76 (1979), 680-684
200. Tabor E, Hoofnagle JH, Smallwood LA et al.
Studies of Donors who transmit Posttransfusion Hepatitis
Transfusion 19 (1979), 725-731
201. Tabor E, Gerety R
Non-A, Non-B Hepatitis: New Findings and Prospects for
Prevention
Transfusion 19 (1979), 669-674
202. Tabor E, Seeff LB, Gerety RJ
Chronic Non-A, Non-B Hepatitis Carrier State. Transmissible
Agent Documented in One Patient over a Six-Year Period
N Engl J Med 303 (1980), 140-143
203. Takada A, Nakaya H, Takase S et al.
An Outbreak of Postoperative Acute Hepatitis due to Non-A,
Non-B Hepatitis Virus
Jap J Gastroent 78 (1981), 856-863
204. Tandon BN, Joshi YK, Jain SK
An epidemic of non-A, non-B hepatitis in north India
Ind J Med Res 75 (1982), 739-744
205. Tateda A, Kikuchi K, Numazaki Y et al.
Non-B hepatitis in Japanese recipients of blood transfusions
J Infect Dis 139 (1979), 511

206. Thomas HC
Clinical Aspects of Non-A, Non-B Hepatitis
In: Viral Hepatitis, 2nd Int Max von Pettenkofer Symp
Ed: Overby LR, Deinhardt F, Deinhardt J
New York 1983, 29-30
207. Tong MJ, Rakela J, McPeak CM et al.
Studies in Infants Born to Mothers with Type A Hepatitis and
Acute non-A, non-B Hepatitis during pregnancy
Gastroent 75 (1978), 991
208. Tremolada F, Realdi G, Noventa F et al.
Post-transfusion hepatitis in Italy
Lancet 1982/1, 853
209. Tremolada F, Chiappetta F, Noventa F et al.
Prospective Study of Posttransfusion Hepatitis in Cardiac
Surgery Patients receiving only Blood or also Blood Products
Vox Sanguinis 44 (1983), 25-30
210. Trepo C, Lindberg J
Non-A, Non-B Hepatitis
Scand J Gastroent Supp.Nr.77 (1982), 75-92
211. Trepo C, Vitvitski L, Hantz O, Pichoud C
Could Hepatitis-B-Like Non-A, Non-B Hepatitis simply be
Seronegative Hepatitis B?
Lancet 1982/1, 1180
212. Tsiquaye K
Transfusion -Associated Hepatitis in the UK
2nd Int Max von Pettenkofer Symp on Viral Hepatitis, München
1982
213. Vanek E, Abt C, Keppler A
Hepatitis-B-Virus Infektion durch Akupunktur
Therapiewoche 31 (1981), 788-793
214. Villarejos VM, Visona KA, Eduarte CA et al.
Evidence for viral hepatitis other than type A or type B
among persons in Costa Rica
N Engl J Med 293 (1975), 1350-1352
215. Villarejos VM
Studies of Non-A, non-B Hepatitis in Costa Rica
In: Non-A, Non-B Hepatitis
Ed: Gerety RJ
Academic Press, New York 1981, 175-187
216. Ware AJ, Luby JP, Hollinger FB et al.
Etiology of Liver Disease in Renal-Transplant Patients
Ann Int Med 91 (1979), 364-371
217. Weigand K, Zimmermann A, Scheurer U et al.
Hepatitis B virus Infection with negative HBV Serology
Lancet 1982/2, 551-552

218. Wolfert K, Müller KM, Schmidt-Wilcke HA
Sexuell übertragene Mehrfachinfektionen unter dem Bilde
einer akuten Hepatitis
Internist 22 (1981), 585-589
219. Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA et al.
Epidemic and endemic Hepatitis in India: Evidence for a Non-A, Non-B hepatitis virus etiology
Lancet 1980/2, 876-879
220. Woodmann HT, Weiser MM, Vanuto R, Walshe J
Outbreak of Non-A, Non-B Hepatitis in a dialysis unit and
its characterization
Gastroent 79 (1980), 1068
221. Wyke RJ, Tsiyuaye KN, Thornton A et al.
Transmission of non-A, non-B hepatitis to chimpanzees by
factor-IX concentrates after fatal complications in patients
with chronic liver disease
Lancet 1979/1, 520-524
222. Xin-ce T, Ke-ming C
An Analysis of Posttransfusion Hepatitis
Chinese J Int Med 22 (1983), 27-29
223. Yoshizawa J, Itoh Y, Iwakiri S et al.
Non-A, Non-B (Type 1) Hepatitis Agent Capable of Inducing
Tubular Ultrastructures in the Hepatocyte Cytoplasm of
Chimpanzees: Inactivation by Formalin and Heat
Gastroent 82 (1982), 502-506
224. Zeldis JB, Dienstag JL
Aplastic Anemia and Non-A, Non-B Hepatitis
Am J Med 74 (1983), 64-68
225. Zhuang H, Kaldor J, Locarnini S, Gust I
Serum Immunoglobulin Levels in Acute A, B and Non-A, Non-B
Hepatitis
Gastroenter 82 (1982), 549-552

Danksagung

Bei Herrn Prof.Dr. Holzer möchte ich mich für die Überlassung des Themas und für die wohlwollende Förderung der Arbeit besonders bedanken.

Herrn Prof.Dr. Mehnert danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Isabell Treibel

Lebenslauf

- 8.6.56 Geboren in München als Tochter von Herrn Dr. Walter Harbauer und seiner Ehefrau Carola, geb. Then
- 1962-66 Besuch der Torquato-Tasso Volksschule in München
- 1966-75 Besuch des neusprachlichen Willi-Graf Gymnasiums in München
- 1975-77 Studium der Rechts- und Musikwissenschaft an der Universität München
- 1978-84 Studium der Humanmedizin an der Universität München
- 1980 Physikum
- 1981 1. Staatsexamen
- 1983 2. Staatsexamen
- 1984 3. Staatsexamen
- 1982 Heirat mit Herrn Walter Treibel
- Ab 1985 Tätigkeit als Assistenzärztin in der Gynäkologisch-Onkologischen Klinik Bad Trissl

Isabell Treibel

Lebenslauf

- 8.6.56 Geboren in München als Tochter von Herrn Dr. Walter Harbauer und seiner Ehefrau Carola, geb. Then
- 1962-66 Besuch der Torquato-Tasso Volksschule in München
- 1966-75 Besuch des neusprachlichen Willi-Graf Gymnasiums in München
- 1975-77 Studium der Rechts- und Musikwissenschaft an der Universität München
- 1978-84 Studium der Humanmedizin an der Universität München
- 1980 Physikum
- 1981 1. Staatsexamen
- 1983 2. Staatsexamen
- 1984 3. Staatsexamen
- 1982 Heirat mit Herrn Walter Treibel
- Ab 1985 Tätigkeit als Assistenzärztin in der Gynäkologisch-Onkologischen Klinik Bad Trissl

